

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE ODONTOLOGIA.
MAESTRIA EN MEDICINA ESTOMATOLOGICA.

DETECCION DE *Neisseria gonorrhoeae* EN MUCOSA OROFARINGEA
EN PACIENTES CON INFECCION GONOCOCCICA GENITAL.

AUTOR: OD. MARIA FERNANDA PEREZ VALLES.

TUTOR: DRA. MAGDALENA MATA DE HENNING.

Caracas, Octubre 2002.

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE ODONTOLOGIA.
MAESTRIA EN MEDICINA ESTOMATOLOGICA.

DETECCION DE *Neisseria gonorrhoeae* EN MUCOSA OROFARINGEA
EN PACIENTES CON INFECCION GONOCOCCICA GENITAL.

Trabajo especial presentado ante la ilustre
Universidad Central de Venezuela por la
Odontólogo María Fernanda Pérez Valles
requisito para optar al título de Magister
Scientiarum en Medicina Estomatológica.

Caracas, Octubre 2002.

DEDICATORIA

A mi bebita Vanessa,

A mi amor, amigo y compañero José Armando,

A mi mamá Zoila,

A mi tía Aminta.

AGRADECIMIENTOS

A Dios Todopoderoso, por darme la vida, brindarme las oportunidades y llevarme de la mano en el camino.

A Vanessa por cederme parte de su tiempo.

A José Armando por ayudarme, acompañarme y comprenderme en todo momento.

A mi mamá que con su ejemplo me enseñó a mantenerme en pie de lucha.

A mi tía Aminta por enseñarme que nada logra quien nada intenta.

A mis hermanos Zolly, Juan Carlos y María Rebeca por apoyarme en todo lo que emprendo.

A la Licenciada Aura Pacheco incondicional amiga, sin su ayuda, amor, paciencia y dulzura no se hubiera materializado este sueño. Siempre con la solución en la mano y palabras de aliento en los labios.

A mi madrina Janet por haber sido siempre buena amiga, consejera y guía al mostrarme que la meta no es difícil de alcanzar, solo hay que saber saltar los obstáculos y al caer, levantarse y continuar.

A la Dra. Magdalena Mata mi tutora, por toda la paciencia y el amor demostrado al ayudarme a vencer las adversidades siempre con una sonrisa y la frente bien en alto.

Al Dr. German Pardi por toda la confianza depositada en mí.

A mis compañeras Maria Victoria, Janeth y Tatiana, ustedes ocupan un lugar en este logro.

A todos, muchas gracias.

INDICE GENERAL

	Páginas
Resumen	X
Antecedentes de la Investigación	3
Materiales y Métodos	49
Resultados	57
Discusión	72
Conclusiones	79
Bibliografía	81

INDICE DE GRAFICOS.

	Páginas
Gráfico N° 1:	
Distribución de la Población por Sexo	57
Gráfico N° 2:	
Distribución de la Población Según Grupo Etáreo	58
Gráfico N° 3:	
Distribución Porcentual Del Estado Civil Del Estado Civil De Los Pacientes Evaluados	59
Gráfico N° 4:	
Distribución Porcentual De Las Vías De Contagio De La Población Estudiada	60
Gráfico N° 5	
Antecedentes De Infecciones De Transmisión Sexual De Los Pacientes Evaluados	61

Gráfico N° 6:

Manifestaciones Oro-Faríngeas

De Los Pacientes Evaluados 62

Gráfico N° 7:

Presencia de Eritema Leve en la Mucosa Bucal De

Los Pacientes Evaluados De Acuerdo Al Sexo y la Edad 63

Gráfico N° 8:

Presencia de Eritema Moderado en la Mucosa Bucal De

Los Pacientes Evaluados De Acuerdo al Sexo y la Edad..... 64

Gráfico N° 9:

Presencia de Eritema Severo en la Mucosa Bucal De

Los Pacientes Evaluados De Acuerdo al Sexo y la Edad..... 65

Gráfico N° 10:

Presencia de Eritema Leve en la Mucosa Bucal De Los

Pacientes Evaluados De Acuerdo a la Pareja Transmisora 66

Gráfico N° 11:

Presencia de Eritema Moderado en la Mucosa Bucal De Los
Pacientes Evaluados De Acuerdo a la Pareja Transmisora 67

Gráfico N° 12:

Presencia de Eritema Severo en la Mucosa Bucal De Los
Pacientes Evaluados De Acuerdo a la Pareja Transmisora 68

Gráfico N° 13:

Presencia de Eritema Leve en la Mucosa Bucal De Los Pacientes
Evaluados De Acuerdo a los Antecedentes de ITS 69

Gráfico N° 14:

Presencia de Eritema Moderado en la Mucosa Bucal De Los Pacientes
Evaluados De Acuerdo a los Antecedentes de ITS 70

Gráfico N° 15:

Presencia de Eritema Severo en la Mucosa Bucal De Los Pacientes
Evaluados De Acuerdo a los Antecedentes de ITS 71

RESUMEN

Se estudiaron 53 pacientes con gonorrea genital que asistieron a la consulta del Servicio de Infecciones de Transmisión Sexual del Distrito Sanitario N° 4 del Ministerio de Salud y Desarrollo Social, El Valle, Caracas, de los cuales 48 pertenecían al sexo masculino (91%) y 5 al sexo femenino (9%), con una edad promedio de 27, 73 años. Del total de los pacientes 31 (58%) eran solteros y la vía de transmisión de la enfermedad fué principalmente genital. De los 53 pacientes, 14 manifestaron antecedentes de Infecciones de Transmisión Sexual, presentándose con mayor frecuencia la gonorrea en 5 pacientes (36%).

Al examinar la mucosa bucal en busca de manifestaciones clínicas típicas de gonorrea encontramos que 26 pacientes presentaron eritema leve en los pilares anteriores y en los pilares posteriores, 10 pacientes presentaron eritema severo en amígdalas y 6 en paladar blando, el eritema leve se evidenció en las amígdalas de 8 pacientes, en el paladar blando de 6 pacientes y los pilares anteriores de 1 paciente, mientras que no se encontraron lesiones en lengua y encía.

Esta investigación se realizó con el propósito de determinar a través de técnicas Microbiológicas la presencia de *Neiseria gonorrhoeae* en la mucosa oro-faríngea y las Características Clínicas de las lesiones que este

microorganismo produce en dicha mucosa, las cuales tienden a confundirse con otras entidades que tienen características clínicas similares dificultando de este modo el diagnóstico de las mismas.

INTRODUCCION.

La cavidad bucal es un área anatómica cuyo estudio se ha limitado al Odontólogo; este se encarga del diagnóstico y tratamiento de las enfermedades de los tejidos duros y blandos que en ella pueden presentarse.

La Medicina Bucal es la rama de la Odontología en la cual confluyen los signos y síntomas de las enfermedades de la boca, las cuales puedan diagnosticarse, tratarse con propiedad y relacionarse con entidades iguales o diferentes que se presentan en otras áreas del cuerpo gracias a la ayuda de la anatomía macroscópica y microscópica, la microbiología, la fisiología y los datos que aporta la historia clínica.

La Gonorrea es una de las enfermedades bacterianas con mayor prevalencia en el mundo, considerada una Infección de Transmisión Sexual cuyas características clínicas genitales no pasan desapercibidas, mientras que cuando afecta otra región anatómica como lo es la cavidad bucal las lesiones, generalmente asintomáticas, suelen confundirse con otras patologías más frecuentes.

Los cambios en el comportamiento sexual, las diversas formas que este adopta, la fricción entre la piel y las superficies mucosas y la transferencia de secreciones bucales y genitales que pueden ocurrir durante el coito proporcionan muchas oportunidades para las vías de transmisión de material infeccioso hacia la cavidad bucal, de aquí, el interés de realizar esta investigación, que no solo aportará información acerca de las manifestaciones bucales de la Gonorrea, si no que además, se tomaron en cuenta diversas variables que influyen en la instalación y desarrollo de esta patología.

Este es el primer estudio realizado en nuestro país sobre el tema, y que abrirá las puertas para seguir la línea de investigación en el área de la Patología Bucal, tema que parece inagotable dado el incremento de esta enfermedad según las cifras aportadas por el Ministerio de Salud y Desarrollo Social y su relación con otras enfermedades como el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) a la cual la une no solo la manera de transmisión, sino también las características de los pacientes.

I. ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN.

Las Infecciones de Transmisión Sexual (ITS) constituyen un problema de salud pública, debido, entre otras cosas a su alta morbilidad. Ellas pueden ser causadas por bacterias, virus, protozoarios, clamidias y hongos. Entre las afecciones bacterianas, las causadas por *Neisseria gonorrhoeae* son muy difundidas en todos los estratos, con mayor incidencia en los de bajo nivel socio económico. (Osoba y Ogunbanjo, 1986; Barboza y cols., 1996).

La gonorrea, conocida también con los nombres de “blenorragia”, “purgaciones” o “gota militar” (Hook y Holmes, 1985) se ha comprobado que es una infección persistente desde inicios del siglo XIX, con incrementos y disminuciones periódicas en su epidemiología, considerándose en la actualidad una de las enfermedades bacterianas más prevalentes en los seres humanos. (Washington y Wiesner, 1981; Regezzi y Sciubba, 2000).

Esta enfermedad que data desde la antigüedad, es hoy una de las enfermedades de transmisión sexual pandémica que afecta a más personas anualmente a nivel mundial. (Thahcher y cols., 1969; Chue y Edwardsville, 1975; Escobar y cols., 1984; Nowicki y cols., 1999)

La gonorrea fué descrita por primera vez hace más de 2000 años en los papiros del antiguo Egipto, (Giunta y Fuimara, 1986), también en los pasajes

del Viejo Testamento se hacía referencia a un exudado genital llamado en las mujeres *ziba* y en los hombres *zab* que probablemente se refería a la Gonorrea. El término gonorrea proviene del Griego *gonos* que significa “grano” y *rhoea* que significa “flujo”. (Citado por Hook y Holmes en 1985).

Términos similares, tales como “gota militar” y “blenorragia” (del Griego *blenos* “moco”) fueron usados para describir un exudado muco purulento uretral. (Osoba y Ogunbanjo , 1986)

Durante la Edad Media, las casas de prostitución en Paris eran conocidas como Casas de Aplausos o Casas de Conejas, es por esto que es común encontrar que se hace referencia a la gonorrea como la enfermedad del aplauso, ya que las trabajadoras de estos sitios eran transmisoras de la enfermedad. (Washington y Wiesner, 1981).

La descripción de la gonorrea, se encuentra asentada en el capítulo quince de el libro de Leviticus (1.500 A.C.). Hipócrates conocía la gonorrea y la llamó “estrangulación” (400 A.C), pero fué Galeno (130 D.C), que practicaba la física griega en Roma, quien la llamó por primera vez “gonorrea”. (Citados por Hook y Holmes, 1985).

La gonorrea prevaleció en Europa durante el siglo XV, luego fué llevada a América por las tripulaciones que acompañaban a Cristóbal Colón y transmitida a la población nativa Hispana. (Fuimara y cols., 1967).

Paracelsus, en 1530 insistía en que la gonorrea es el síntoma inicial de la sífilis. (Fuimara y cols., 1967).

La Gonorrea y la Sífilis, fueron distinguidas por primera vez en el siglo XVIII. Sin embargo en 1767, John Hunter conduce algunos experimentos en los cuales se inocular en la uretra pus de una muestra que él consideraba como un simple caso de gonorrea, desarrolló un chancro y concluyó que sífilis y gonorrea eran la misma enfermedad, posteriormente murió a causa de un aneurisma aórtico sífilítico. (Hook y Holmes, 1985)

Este mal concepto no fue disipado hasta 1831, cuando Philippe Ricord distingue definitivamente la gonorrea de la sífilis y como buena medida divide a la sífilis en tres etapas (Fuimara y cols., 1967; Hook y Holmes 1985).

En 1879 Albert Neisser identifica una bacteria con las características morfológica típica en exudados de pacientes con uretritis y oftalmia neonatal, cinco años después Hans Gram, bacteriólogo danés facilita la identificación del gonococo a través de tinciones. Ernest Bum aísla el microorganismo en un medio artificial en 1885. (Chue, 1975).

La uretritis gonocócica no era fácilmente diferenciada de la uretritis no gonocócica durante más de la primera mitad del siglo XX. Es solo después de la aparición de la terapia con penicilina que curaba la uretritis gonocócica y no la no gonocócica que se establece una distinción entre estas dos. (Moran y Levine, 1995).

La infección gonocócica en la mucosa bucal es rara, (Bro-Jorgensen y Jensen, 1971). Se han encontrado casos de estomatitis gonocócica reportados en la literatura de años anteriores. (Schmidt y cols, 1961) , sin embargo, incluso Frazer, cuya publicación de un caso de estomatitis gonocócica en 1931 recordó una descripción clásica por más de 35 años, admitió que era un trastorno raro y solo incluyó 40 casos publicados desde que Neisser descubrió el gonococo en 1879. (Lynch y cols., 1996).

En la medicina moderna no hay muchos científicos que identifiquen en el laboratorio al gonococo, otros sin embargo, han introducido perfeccionamientos en los medios de cultivo usados, hasta que en 1959 Cuaoma Deacon y asociados introducen el test de anticuerpos fluorescentes. En 1964 Thayer y Martín desarrollan un medio selectivo con antibiótico exclusivo para el crecimiento de las especies patológicas de *Neisseria gonorrhoeae* y *Neisseria meningitidis*, que luego se ha ido modificando. (Fuimara y cols., 1967)

1.- CONCEPTO.

La gonorrea, es una enfermedad infecciosa aguda causada por un diplococo intracelular gram-negativo, *Neisseria gonorrhoeae* (Jamsky y cols.,1982), enfermedad casi exclusivamente de transmisión sexual (Jamsky, 1977; Siegel, 1996), excepto en algunos casos reportados de conjuntivitis y de vulvovaginitis en niñas y pre –adolescentes (Shore y Winkelstein, 1971)

Esta es una enfermedad altamente contagiosa que no solo está confinada al epitelio de la uretra, cerviz y recto de la especie humana (Koneman y cols., 1992), si no también a otros sitios primarios y secundarios de infección como faringe y cavidad bucal, regiones en las que se presenta como resultado del contacto orogenital. (Lachner y cols, 1987; Laskaris, 1996).

En raros casos, se ha reportado contagio por el contacto con artículos contaminados como instrumentos o termómetros pero es un mito que se transmita por el contacto con pocetas, toallas, sábanas, colchones, playas o por tomar en vasos de personas enfermas. (Chue y Edwardsville, 1975)

Las células epiteliales cornificadas son resistentes a la infección gonocócica, la infección inicial ocurre en células no cornificadas que se encuentran en las superficies mucosas genitourinaria, rectal o bucofaríngea.

El sitio de infección más frecuente es la uretra, seguido por el recto y orofaringe. (Siegel, 1996)

La infección gonocócica se puede diseminar por vía hematógena y se presenta en aproximadamente un rango entre el 0.5 al 1.0% de los pacientes afectados, está involucrada en dos síndromes importantes: el de dermatitis-tenosinovitis y el de artritis séptica. También pueden presentarse portadores asintomáticos de gonococos en el recto, faringe y vías genitourinarias. (Holmes y cols., 1971; Neville y cols., 1995).

El período de transmisibilidad puede durar meses o años en ausencia del tratamiento, especialmente en personas asintomáticas. El tratamiento eficaz suele interrumpir la posibilidad de transmisión durante horas o días. (Barboza y cols., 1996).

No se ha demostrado inmunidad racial ni adquirida después de sufrir infección por gonococo, a pesar de que en el suero del paciente se encuentren anticuerpos específicos del tipo aglutininas, precipitinas, antitoxinas y proteínas fijadoras de complemento, ninguno de ellos son protectores. Por lo tanto, una persona puede tener cuadros repetidos de gonorrea posteriores a nuevas exposiciones. (Barboza y cols., 1996).

Nowicki y cols., en el año 1999 realizaron un experimento en 86 ratas de laboratorio que se encontraban en el día 20 de gestación a las cuales les inocularon *Neisseria gonorrhoeae* en la región peritoneal a fin de determinar el efecto sobre las ratas embarazadas y sus fetos; luego de provocar una infección diseminada, y una enfermedad pélvica inflamatoria, los fetos se murieron.

Durante la última década, el interés de la gonorrea se ha dirigido principalmente a la aparición de cepas de *N. gonorrhoeae* productoras de Beta lactamasa resistentes a la penicilina y las cefalosporinas, a mejorar las políticas de notificación a compañeros, y a la identificación de epidemias locales causadas por cepas tradicionales así como también cepas resistentes a los antibióticos. (Mirás y cols., 1992)

2.- ETIOLOGÍA.

Neisseria gonorrhoeae es un diplococo intracelular Gram negativo (Slots y Taubman, 1992; Walker, 1999) identificado por primera vez en 1879 por Albert Neisser con las características morfológica típica en exudados de pacientes con uretritis y oftalmia neonatal. (Joklik y cols., 1991) cinco años después Hans Gram, bacteriólogo danés facilita la identificación del gonococo a través de las tinciones que hoy conocemos como coloración de

Gram, luego, en 1885 Ernest Bum aísla el microorganismo en un medio artificial.

Posteriormente en 1959 Cuaoma Deacon y asociados introducen el test de anticuerpos fluorescentes para la identificación del microorganismo y en 1964 Thayer y Martín desarrollan un medio selectivo con antibiótico exclusivo para el crecimiento de *Neisseria gonorrhoeae* que se utiliza actualmente con algunas modificaciones del original. (Hook y Holmes,1985)

2.1. TAXONOMIA.

Taxonomicamente, *Neisseria gonorrhoeae* está clasificada de la siguiente manera:

.- **Reino:** *Protista*.

.- **Grupo I:** De acuerdo a las características fenotípicas se incluyen bacterias Gram negativas que presentan pared celular. (Holt y cols.; 1994)

.- **Orden:** *Neisseriales*. (Joklik y cols., 1991)

.- **Familia :** *Neisseriaceae*.

Bacterias gramnegativas, esféricas y sin motilidad; erólicas y/o facultativas, sus requerimientos para su desarrollo son muy complejos. Son heterótrofas, utilizan carbono orgánico y carbohidratos. Las células se presentan en pares o masas con sus lados adyacentes aplanados, en pares o en cadenas. Son parásitos obligados de las membranas mucosas en humanos (Finegold y Baron, 1996)

.- **Género:** *Neisseria* (por A. Neisser).

Aeróbicas o anaeróbicas facultativas que se presentan por pares con sus uniones aplanadas. (Walker, 1999)

.- **Especie:** *Neisseria gonorrhoeae* (Burnet y cols, 1987)

2.2. CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS

Los gonococos se visualizan en los exudados purulentos como diplococos intracelulares, dentro de los neutrófilos polimorfonucleares, a veces en gran número, son Gram negativos presentándose con aspecto de grano de café o de frijoles enfrentados por su cara plana con un tamaño de 0,6 a 1 μm de diámetro. Esta apariencia contribuye a la identificación de una verdadera infección gonocócica. (Joklik y cols., 1991; Ureña, 1997)

Cuando se aíslan inicialmente, los gonococos crecen en colonias diminutas dentro de un borde circunscrito y coloreados con Gram, se mostrarán como diplococos Gram negativos típicos, agrupados y con los lados aplanados. En ocasiones se pueden presentar en tetradas, en especial cuando las colonias son jóvenes. Los extendidos preparados de cultivos más viejos pueden mostrar células hinchadas con una amplia variación en la intensidad de la contracoloración de la safranina. (Kellogg y cols., 1963, Walker, 1999)

2.3. ULTRAESTRUCTURA.

Neisseria gonorrhoeae carece de cápsula, la superficie más externa de su estructura está compuesta por fimbrias, largos pelos de proteínas compuestos de subunidades de péptidos (pilis), con un peso molecular de aproximadamente 20.000 daltons, estas subunidades están compuestas por 165 aminoácidos y están considerados como factores de virulencia presentes sólo en las cepas virulentas. (Mardh y Westrom, 1976). En la membrana externa, trilaminar también están presentes las proteínas I, II y III, y polisacáridos. Es poca la importancia que presenta la proteína III, la proteína II tiene un peso molecular de 20.000 a 27.000 daltons y es la responsable de la adherencia del gonococo a las células epiteliales, junto

con el polisacárido se encarga de la actividad local y sistémica. (Arvidson y cols., 1999)

La proteína I tiene de 32.000 a 36.000 daltons de peso molecular, cuantitativamente es la mayor de las membranas externas proteicas, y constituye la base de la clasificación serológica de los gonococos (Hook y Holmes, 1985)

2.4. MECANISMOS DE PATOGENICIDAD.

Los primeros estudios acerca de la patogenicidad de *Neisseria gonorrhoeae* no lograron reconocer cambios en los tipos de colonias (Joklik y cols., 1991; Koneman y cols.,1992). A fines del decenio de 1960, Douglas Kellogg descubrió que los gonococos experimentan variación de fase durante el subcultivo. Después demostró que los gonococos de colonias pequeñas iniciales tenían pili y eran virulentos, pero que los gonococos de colonias grandes subcultivados no tenían pili y eran avirulentos. Dió el nombre de colonia T1 y T2 a los tipos de colonias pequeñas, brillantes y densas, típicas de los aislamientos recientes de los casos de gonorrea y a los tipos de colonias grandes los llamó T3, T4 y T5 que se caracterizan por ser aplanadas, granulosas y sin el brillo de los otros tipos de colonias que se

observan en subcultivos in vitro. (Kellogg y cols., 1963; Koneman y cols., 1992).

Sin embargo, puede lograrse la propagación de los tipos T1 y T2 si se seleccionan colonias individuales de tipo 1 ó 2 por examen microscópico directo para el subcultivo (Joklik, 1991)

En la actualidad los científicos saben que la variación de la fase Gonocócica ocurre como resultado del reordenamiento cromosómico. (Walker, 1999)

2.5. ANTÍGENOS GONOCÓCICOS Y DETERMINANTES DE VIRULENCIA

Los gonococos son patógenos de las mucosas. Como tales deben persistir en un medio donde corren el riesgo de ser eliminados por la descamación y el flujo de los líquidos, se encuentran a la acción de los anticuerpos y deben resistir a la destrucción de los leucocitos polimorfonucleares. Además, los gonococos se desplazan del lumen de la mucosa a la submucosa en el curso de la infección y algunas cepas invaden la sangre. Para realizar esto, se requiere la participación simultánea de lo que se considera la estructura antigénica. (Zenni y cols., 2000) .

2.6. ESTRUCTURA ANTIGENICA.

a.- **Pili:** Los pelos gonocócicos son serológicamente heterogéneos y están compuestos por agregados helicoidales de estructura tipo tubular. Tienen aproximadamente 7 nm de diámetro, 2 μ m de longitud y cada subunidad tiene un peso molecular de aproximadamente 23.000 . Estos pili están formados por unidades repetidas de pilina , una proteína que contiene 159 aminoácidos, que puede dividirse en tres regiones principales y que se expresa en el gen *pilA* inicialmente identificado como quien produce la transcripción reguladora de *pilE* expresado en el locus de pilina. Se considera el mayor componente estructural del pili gonocócico. (Burnet y cols., 1987) además constituyen los mediadores de enlace entre el gonococo y el eritrocito humano (James y cols., 1974; Buchanan y Pearce, 1976)

Se cree que la región 2 y la 3 son las receptoras de enlace, siendo la región 3 la más importante desde el punto de vista inmunológico, ya que contiene un asa hipervariable que domina la respuesta inmunitaria a los pilis gonocócicos. Los pelos contienen un centro hidrófobo N-terminal común, pero la región C terminal es altamente variable. Las modificaciones en los antígenos de pilina ocurren como resultado de reordenamiento cromosómico e introducción de nuevos genes mediante transformación. (Biegel y cols., 1999)

b.- **Proteínas de la membrana externa:** Son tres las proteínas de la membrana externa:

La Proteína I que es la más predominante y principal, tiene un tamaño de 36 a 39 K daltons, antigénicamente variable y se presenta con formas de alto y bajo peso molecular, las cepas con Proteína I de mayor peso molecular son más resistentes a los efectos bactericidas del suero.

La Proteína II, que es sensible al calor, tiene 27 a 29,5 K daltons y aparece en la superficie externa de la membrana exterior de la pared celular. Su presencia en las cepas se asocia con adherencia a células mucosas, formación de colonias opacas en medios con agar y sensibilidad a la actividad bactericida del suero.

La proteína III forma complejos con la Proteína I para producir moléculas de porina gonocócica, considerándose este el sitio principal de enlace del anticuerpo IgG. (Punsalag y Sawyer 1973, Mardh y Westrom, 1976).

En la membrana externa de proteína se encuentra FetA, formalmente designado FrpB regulador del hierro 76-kDa de esta membrana que se encarga de recibir y transportar el hierro en la bacteria, una función fisiológica de la célula. El FetA es comúnmente expresado por muchas especies de *Neisseria* y se considera un potencial candidato para fabricar la

vacuna contra *Neisseria gonorrhoeae* y *Neisseria meningitidis*. (Biegel y cols.,1999).

AniA (Formalmente Pan 1) es inducida por la proteína externa de la membrana en *Neisseria gonorrhoeae*.

AniA es el antígeno que se ha encontrado con mayor frecuencia en los pacientes con enfermedad gonocócica y por esto se cree que tiene un importante rol en la virulencia de la bacteria (Householder y cols., 1999)

c.- **Lipooligosacáridos:** es un componente de superficie importante en la tipificación, inmunogenicidad y patogenicidad de las cepas de *Neisseria gonorrhoeae* que contiene lípido A, pero el polisacárido central no parece incluir cadenas laterales antigénicas específicas de cepas. (Hedges y cols., 1999)

d.- **Peptidoglucano:** Es desprendido en forma de fragmentos por los gonococos durante su desarrollo, especialmente el peptidoglucano O-acetilados, responsable de inducir el sueño de ondas lentas, activar los complementos, inducir fiebre y dañar el epitelio, por tanto, tal vez su influencia en la patogénesis de la gonorrea sea significativa. (Joklik y cols, 1991)

2.7. FISIOLÓGÍA.

Neisseria gonorrhoeae es un coco no móvil, aeróbio, que se desarrolla en medios especiales y se reproducen por fisión binaria. Crecen mejor a una temperatura entre 35°C y 37°C, en una atmósfera entre 3% y 5% de CO₂, y con un pH entre 7.2 y 7.6 . Los gonococos experimentan autólisis rápida cuando se exponen al aire del ambiente, a la desecación, a la luz ultravioleta, a las sales de plata, al fenol y al calor húmedo a 55°C. Se diferencian de otras especies de *Neisseria* por su capacidad de transformar la glucosa, pero no la maltosa, la sacarosa, la lactosa, la fructosa y la manosa en ácido mediante la prueba de agar con tripticasa de cistina (CTA) y por su respuesta positiva en las pruebas de oxidasa y catalasa. (Prescott y cols., 1999)

3.- EPIDEMIOLOGIA DE LA GONORREA.

La gonorrea es la más común de las enfermedades de transmisión sexual clásicas. Muchas áreas del mundo están siendo afectadas por la pandemia actual. Desde comienzos del siglo XX, cuando se registraron por primera vez las tasas de gonorrea, los aumentos y disminuciones en la prevalencia se han asociado con importantes cambios sociales y con las alteraciones producidas por las guerras. Antes del período actual, las tasas más elevadas

en los Estados Unidos ocurrieron durante y después de la Segunda Guerra Mundial (Felman y Nikitas,1982)

Esta enfermedad ha aumentado considerablemente como resultado de la mayor promiscuidad sexual, cambios en los patrones culturales y de la práctica del fellatio y cunnilingus, (Murray y cols., 1991) siendo la población afectada con mayor frecuencia los adolescentes entre los 15 y 24 años, entre quienes la actividad sexual es mayor, (Giunta y Fuimara 1986) aunque cualquier grupo de edad puede estar afectado y más los incluidos en otros factores de riesgo como son las personas promiscuas, los habitantes pobres que viven en zonas marginales, las prostitutas, los homosexuales femeninos masculinos y los bisexuales (Donovan y cols., 2001), así como también aquellas personas de un nivel socioeconómico bajo, con un nivel bajo de educación, usuarios de drogas intravenosas y personal militar (Siegel, 1996), y en general todas aquellas personas con problemas de conducta y/o adaptación social a la comunidad (Schwartz, 1997).

En Africa se considera que las mujeres adolescentes de raza negra con un bajo nivel socioeconómico tienen mayor riesgo de contraer la enfermedad, ya que el estatus socioeconómico esta relacionado con el desarrollo de los riesgos sociosexuales. (Sionean y cols.,2001).

La prevalencia mundial de la gonorrea está notablemente influida por la edad. Tanto en hombres como en mujeres, la enfermedad es más común entre los 20 y los 24 años de edad, es solo levemente común entre los 15 a los 19 y los 25 a 30 años de edad. Se calcula que ocurren unos 100 millones de infecciones anualmente en todo el mundo. Además de un número desconocido de casos pasan inadvertidos y constituyen el reservorio silencioso de esta infección en ambos sexos. (Fox y cols., 2001)

En Europa, se observó un declinamiento de la enfermedad en los años 80, luego se observó un incremento en los años 90, hasta el año 1997 esto se piensa que es debido a la alta resistencia a los antibióticos que ha presentado el microorganismo. (Van Duynhoven, 1999).

En nuestro país, la gonorrea se ha incrementado notablemente durante los últimos años, presentándose en el año 1998 un total de 9.666 casos de los cuales 122 regresaron re infectados; el año 1999 10.486 casos de los cuales 93 regresaron re infectados y en el año 2000 10.638 casos de los cuales 146 regresaron re infectados. (MSDS, EPI-15, Años 1998, 1999, 2000)

Aún cuando no existen reportes escritos de casos de gonorrea bucal, los trabajadores de los centros de venerología afirman haber visto más de un caso anual.

4.- PATOGENIA DE LA GONORREA.

Luego del contacto con el gonococo se produce la infección a la cual el epitelio escamoso estratificado se puede resistir, mientras que el epitelio cilíndrico es sensible a dicha infección. Esta diferencia explica la ausencia de lesiones en la vagina y en los genitales externos de ambos sexos. (Gordon, 1970; Vander BijL y cols.,1997) .

La infección primaria habitualmente comienza en el epitelio columnar de la uretra, conductos periuretrales y glándulas de cualquier sexo. También las mucosas cervical conjuntival, rectal y faríngeas sirven como puerta de entrada (Vander BijL y cols.; 1997)

La adhesión de los gonococos a las células de los epitelios columnares comienza en menos de una hora después del contacto con la mucosa y se realiza mediante los pili que salen de la superficie bacteriana y a través de segmentos de la pared celular; este proceso es crítico para la patogenicidad ya que impide el arrastre mecánico por la micción. (Buchanan y Pearce, 1976; Cotran y cols., 2000)

Los gonococos atraviesan la capa y células superficiales siguiendo los espacios intercelulares y alcanzan el tejido conectivo subepitelial a los tres o cuatro días de la infección. Inmediatamente se forma un exudado

inflamatorio por debajo del epitelio; en la fase aguda de la infección hay muchos leucocitos, principalmente con gonococos fagocitados. Este exudado puede bloquear los conductos de las glándulas de Littre, causando abscesos o quistes. La ausencia del tratamiento específico hace que el exudado inflamatorio que se encuentra en el tejido conectivo subepitelial quede sustituido por fibroblastos y finalmente por tejido fibroso alrededor de la uretra. La infección crónica tiende a aumentar el tejido fibroso, acabando en estenosis de la uretra. (Rice y Goldenberg, 1981; Cotran y cols., 2000)

La diseminación a partir del sitio mucoso primario se realiza por dos vías: la linfática que lleva las bacterias a la próstata, al epidídimo, las glándulas de Skene, de Bartholin y de Cowper, a la piel del área genital, a las trompas, al peritoneo y por continuidad al espacio perihepático; por la vía sanguínea que es menos frecuente puede producirse artritis, endocarditis, meningitis y dermatitis séptica (Metzger, 1970; Jamsky, 1977, Lynch y cols.,1996)

5.- CARACTERÍSTICAS CLINICAS DE LA GONORREA

El período de incubación de la gonorrea es de 3 a 5 días con variaciones desde 1 a 12 días. *Neisseria gonorrhoeae* tiene un especial tropismo por las áreas mucosas con epitelio columnar o transicional, tales como la uretra masculina y femenina, diversas glándulas genitales, el canal endocervical, la

conjuntiva, la faringe y el recto. (Krugman y Katz, 1984; Carmona y cols., 1997).

La eficiencia en la transmisión varía de un sexo a otro. Puede ser del 20 al 40% para un hombre que tiene relaciones sexuales con una mujer con infección endocervical, en la mujer el riesgo de infección puede ser de 60 a 90% si tiene relación sexual con un hombre infectado. Esta diferencia se presenta en la mayoría de las Enfermedades de Transmisión Sexual y depende de la descarga vaginal versus uretral, el cerviz es un área mucho más accesible y directa, además de que el esperma puede ser un vehículo que permite la adherencia celular a muchos microorganismos causantes de las Enfermedades de Transmisión Sexual. (Kumote y Gutierrez, 1978)

En el hombre, la enfermedad se inicia con molestias uretrales y poliuria; al ocurrir la reacción inflamatoria aparecen secreción uretral mucoide y disuria; en pocas horas la secreción se torna purulenta de color blanco amarillento. (Kumote y Gutierrez, 1978; Krugman y Katz, 1984)

Durante 1 a 2 semanas el proceso inflamatorio se localiza en la uretra anterior y no hay manifestaciones de ataque al estado general. Si no se trata la enfermedad, el paciente sufre una extensión del proceso inflamatorio a la uretra posterior, a la próstata, a las vesículas seminales y finalmente al epidídimo. (Kumote y Gutierrez, 1978; Krugman y Katz, 1984)

Los dolores y molestias urinarias casi nunca permiten que la enfermedad evolucione sin ayuda médica, pero en los casos raros en que eso sucede la enfermedad tiende a limitarse y desaparecen los síntomas en 2-4 meses. Luego el paciente tiene un curso afebril y la adenopatía regional resulta excepcional. Diez por ciento de los hombre infectados permanecen asintomáticos pero infectantes a las parejas con las cuales tengan contacto. (Kumote y Gutierrez, 1978; Krugman y Katz, 1984)

En la mujer entre el 80 y el 90% de los casos son asintomático, y esto ha demostrado tasas de prevalencia de gonorrea entre 1 y 8% (Kumote y Gutierrez, 1978). Los signos de enfermedad entre aquellas que presentan síntomas incluyen sensación de quemazón o frecuencia de emisión de orina, secreción vaginal, fiebre y dolor abdominal. La vagina no es afectada, salvo en niñas prepúberes en donde el pH alcalino del moco vaginal facilita para que el cuadro clínico característico de esta edad sea la vulvovaginitis. (Shore y Winkelstein, 1971), Las zonas afectadas son: el cuello uterino y la uretra, raras veces las glándulas de Skene y de Bartholin. El 10% de los casos cursa con fiebre, náuseas, vómitos y dolor abdominal . Si estas pacientes no son tratadas se produce la Enfermedad Pélvica Inflamatoria, la cual se caracteriza por dolor abdominal, secreción vaginal e inflamación de las trompas de Falopio (Holmes y cols., 1971, Krugman y Katz, 1984)

Vulvovaginitis gonocócica infantil: Esta enfermedad se caracteriza por la inflamación del aparato genital en las niñas (prepubertad), La gonorrea en este grupo etáreo puede ser el resultado de abuso sexual. A esa edad la susceptibilidad a la infección es mayor. Después, la mucosa vaginal sufre una modificación en su estructura celular, y opone una mayor resistencia. Esta afección se presenta en casos esporádicos, pero con frecuencia en forma epidémica en internados para niñas. (Shore y Winkelstein, 1971; Joklik y cols., 1991)

Salpingitis: La infección gonocócica se difunde desde el cuello hasta las trompas de Falopio y se caracteriza por dolor abdominal bajo con signos de vientre agudo a la exploración, fiebre, náuseas, vómitos. La afectación puede ser bilateral con la consecuencia inevitable de obstrucción tubaria y esterilidad concomitante. (Mirás y cols., 1992)

6. MANIFESTACIONES EXTRAGENITALES.

Las localizaciones extragenitales del gonococo, salvo la peritonitis y la perihepatitis en la mujer, siguen la vía sanguínea especialmente en presencia de factores predisponentes tales como:

- 1.- Las infecciones asintomáticas en las que no se administra el tratamiento.

- 2.- El embarazo durante el tercer trimestre.
- 3.- La menstruación durante las dos primeras semanas cuando la eliminación endocervical es máxima.
- 4.- Las proctitis gonococcicas asintomáticas. (Kumote y Gutierrez, 1978)

6.1. BUCALES.

El 20% de los pacientes con gonorrea genital tiene afección bucal, la causa primaria de esta es el contacto bucogenital con la pareja sexual infectada, (Siegel, 1996), principalmente con el fellatio más que con el cunilingus, y se presenta con mayor frecuencia en mujeres y en hombres homosexuales así como en pacientes VIH SIDA, ya que tienen la creencia de que realizando el sexo oral no contraerán otras Infecciones de Transmisión Sexual. (Kohn y cols., 1972; Merchant y Schuster, 1977; Marini y cols., 1987; Murray y cols., 1991)

Cuando la cavidad bucal es afectada, lo primero que el paciente siente en la mucosa oral es ardor o sensación de quemadura. Entre 24 horas y pocos días de la infección la secreción salival puede aumentar o disminuir, la viscosidad aumenta frecuentemente y hay halitosis. En ese momento se encuentra en la saliva gran cantidad de células epiteliales cargadas de *Neisseria gonorrhoeae*. (Chue, 1975)

La mucosa oral se presenta muy roja e inflamada y con una sensación de prurito y ardor, aunque en algunas ocasiones las infecciones bucales de este tipo son asintomáticas. (Tice y Rodriguez, 1981),. Muchas veces hay erosiones gingivales y úlceras de aproximadamente 5mm a 1cm de diámetro, cubiertas por pseudomembranas blanquecinas o amarillentas que se encuentran generalmente en los labios, presentándose como lesiones ulcerosas de bordes inflamados, de color eritematoso que pueden limitar la apertura bucal (Fuimara, 1976). También puede afectar la encía, esta se observa eritematosa, inflamada y en muchas ocasiones con necrosis de la papila interdental (Copping, 1954; Jamsky y cols., 1982). Se pueden presentar lesiones semejantes a abscesos de los cuales sale una descarga purulenta cargada de *Neisseria gonorrhoeae* ubicados en la mucosa bucal (Marini y cols., 1987) y lesiones en lengua que semejan glositis media romboidea, o lesiones ulcerosas ubicadas uni o bilateralmente de un tamaño aproximado entre 2 y 3 cm de diámetro que se acompañan de linfadenopatía cervical anterior, fiebre, xerostomía, halitosis, disfagia y dificultad para los movimientos de ésta (Schmidt y cols., 1961; Fuimara, 1976)

En 1971, Bro-Jorgensen y Jensen T, realizaron un estudio en 161 pacientes (95 hombres y 66 mujeres) que presentaban gonorrea urogenital o rectal, algunos de los cuales manifestaban haber tenido relaciones oro-genitales en los días recientes. A estos pacientes se les tomó muestra de la

cara dorsal de la lengua y se sembraron en medios de Thayer Martín, encontrando crecimiento de *Neisseria gonorrhoeae* en las muestras de 6 hombres y 6 mujeres; así mismo, Jamsky reporta en el año de 1977, un caso de gonorrea en lengua en un hombre de 20 años de edad que refirió haber tenido contacto sexual con una prostituta.

Cuando las lesiones se presentan en el paladar y en la úvula, estos se observan inflamados y eritematosos, con muchas áreas de denudación del epitelio. (Wiesner y cols., 1979)

6.2. FARÍNGEAS.

La infección gonocócica representa del 1 al 6% de los pacientes que acuden a las clínicas de Enfermedad de Transmisión Sexual. (Hutt y Judson, 1984) y se presenta mayormente en homosexuales y prostitutas (Mandel, 1985) La infección proviene del contacto orogenital y su transmisión se realiza principalmente con el fellatio más que con el cunilingus (Kohn y cols., 1972; Escobar y cols., 1984). Se presenta con mayor frecuencia en mujeres y en hombres homosexuales (Marini y cols., 1987) así como en pacientes VIH SIDA (Murray y cols., 1991) y en mujeres embarazadas (Corman y cols., 1974). Clínicamente simula una faringitis estreptocócica, con amígdalas inflamadas, exudado, aumento de ganglios linfáticos cervicales, eritema buco

faríngeo inespecífico difuso, están presentes pústulas pequeñas en los pilares amigdalinos y úvula acompañadas ocasionalmente de estados febriles. (La Luna y Augus, 1971; Evrard, 1973;), en estas áreas se presentan lesiones cubiertas por pseudomembranas de color blanca, amarillas o grises . Thatcher y cols., en 1969, realizaron un estudio en 505 hombres del personal militar, les hicieron examen físico de rutina y tomaron muestra de faringe, uretra y recto, encontrando que uno de los cultivos faríngeos era positivo para *Neisseria gonorrhoeae*, y el de recto y uretra eran negativos.

6.3. ARTICULARES.

La Artritis es la forma extragenital más frecuente de la gonorrea. Las infecciones lejos de la puerta de entrada del gonococo dependen de la bacteriemia, con la presencia de cepas generalmente muy sensibles a la penicilina. Antes de la penicilina se observaba artritis en 3 a 5% en pacientes con gonorrea, actualmente la frecuencia es mucho menor, probablemente no más de 0,1%. Las mujeres están afectadas dos veces más que los hombres. El comienzo suele ser brusco, con escalofríos, fiebre y poliartritis migratoria aguda que aparece de una a cuatro semanas después de la infección inicial. (Krugman y Katz, 1984)

Puede estar afectada cualquier articulación, sobretodo rodillas, muñecas, y tobillos. Resulta positivo para el gonococo el cultivo de sangre, de líquido sinovial (Chue y Edwardsville, 1975).

La articulación temporomandibular está afectada en cerca del 14% de pacientes con artritis gonococcica. En 1975, Chue reportó un caso de artritis gonocóccica de la articulación temporomandibular en una mujer de 27 años que presentaba signos y síntomas de enfermedad pélvica inflamatoria, acompañada de linfadenopatía cervicofacial, asimetría facial, limitación de apertura bucal y en los movimientos mandibulares.

Metzger en el año 1970, reportó un caso de artritis gonocóccica de la articulación temporomandibular como una complicación de una faringitis gonocóccica en un hombre de 23 años adquirida luego de una práctica sexual oral.

En 1971, La Luna y Augus reportaron un caso de una mujer que presentaba gonorrea genital, infección gonocóccica faríngea y artritis de la articulación temporomandibular.

6.4. PAROTÍDEAS.

Es rara la afección secundaria de gonorrea en las glándulas parótidas, pero se ha presentado en pacientes con gonorrea bucal o faríngea. (Jamsky y cols., 1982). Clínicamente se observa un edema parotídeo que puede ser uni o bilateral, que causa asimetría facial, y que al ordeñar la glándula se va a observar la salida de un exudado purulento de color amarillento por el agujero del conducto de Stenon.

Diefenbach , en 1953 presenta un caso de infección gonocócica en la parótida izquierda de un homosexual pasivo que practicaba el fellatio, y se caracterizaba por inflamación de la glándula con abundante descarga purulenta, fiebre, linfadenopatías regionales, y limitación de la apertura mandibular.

6.5. OFTALMIA DEL RECIÉN NACIDO.

Es una inflamación aguda de uno o ambos ojos con exudación purulenta, úlceras de córnea e iridociclitis. Depende de la contaminación perinatal de las criaturas por sus madres infectadas en el momento del paso por el canal vaginal en el parto. Es poco frecuente cuando el niño recibe el tratamiento adecuado, aunque motiva el 60% de los casos de conjuntivitis del recién

nacido y el 10% de ceguera total. El período de incubación es de 36 a 48 horas. (Carmona y cols., 1997).

6.6. PERIHEPATITIS GONOCÓCCICA.

También conocida como síndrome de Fitz-Hugh-Curtis es el resultado de la infección que se extiende de las trompas a la cápsula y la superficie externa del hígado. Debe considerarse en mujeres con dolor en el cuadrante superior derecho del abdomen, hígado palpable, pruebas funcionales hepáticas alteradas e hipersensibilidad en anexos y cuello uterino. Se ha observado más a menudo en adolescentes. (Holmes y cols.,1971)

6.7. PROCTITIS.

Es la inflamación del ano, puede ser una forma primaria de infección o en la mujer el resultado de una diseminación de una infección adyacente. En el hombre casi siempre se debe al coito anal y aparece frecuentemente en homosexuales. La afectación anal puede ser asintomática o estar caracterizada por tenesmo, diarrea mucoide sanguinolenta, ardor y secreciones. (Rice y Goldenberg, 1981)

6.8. PROSTATITIS.

Es la complicación más frecuente en el hombre con manifestaciones de obstrucción urinaria; la glándula afectada es el reservorio del gonococo hasta un 40% de los portadores asintomáticos. (Holmes y cols., 1971).

7.- MEDIOS DE DIAGNOSTICO.

7.1- DIAGNOSTICO DE LABORATORIO.

El diagnóstico de laboratorio es indispensable para la definición etiológica de las infecciones gonocócicas, por la semejanza clínica de los distintos procesos causados por agentes etiológicos diferentes. (Sary, 1999)

El diagnóstico de laboratorio se basa en la recolección de la muestra, observación directa del material, el cultivo, la identificación de las colonias y las diferentes pruebas bioquímicas. (Prescott y cols., 1999)

7.1.1.- RECOLECCIÓN DE MUESTRAS

En la mujer, el endocervix es la localización óptima para el cultivo. El

exceso de moco cervical debe ser removido con gasa o algodón para exponer la superficie infectada de la mucosa. Las muestras deben tomarse bajo visualización directa mediante un espéculo, porque la vagina adyacente aloja bacterias que pueden tapizar los cultivos y también es probable que contenga microorganismos, como especies de *Cándida*, capaces de inhibir el crecimiento de gonococos. El hisopo para la toma de material debe ser de algodón no tóxico, tratado con carbón para absorber los ácidos grasos tóxicos o de alginato de calcio (Finegold y Baron., 1996) dacrón o rayón (Walker, 1999); el hisopo debe insertarse en el canal endocervical, moviéndolo con suavidad de un lado a otro; debe dejarse de 10 a 20 segundos para permitir la adsorción de las bacterias a la superficie del hisopo. Cualquier secreción que se observe como material purulento de los conductos de las glándulas de Bartholin o de la uretra, debe ser recogida. (Koneman y cols., 1992; Finegold y Baron, 1996)

En el hombre el material purulento puede proceder de la uretra anterior y debe tomarse con un hisopo insertándolo de 2 a 3 centímetros en esta; se rota suavemente para tomar muestras de cualquier exudado que se encuentre adherido a la mucosa uretral, esta muestra debe tomarse una hora después que el paciente haya orinado (Shulman y cols., 1994; Shulman y cols., 1999)

Las muestras rectales se obtienen mediante la inserción de un hisopo de 4 a 5 centímetros en el canal anal moviéndolo con suavidad de un lado a otro, dejándolo unos 10 ó 20 segundos para permitir que los microorganismos que están presentes en las criptas anales se adhieran a este. Si el hisopo se ensucia demasiado con material fecal, debe tomarse otra muestra con un hisopo limpio (Kumote y Gutierrez, 1978; Brooks y cols., 1999)

En caso de sospecha de infección gonocócica diseminada deben tomarse muestras de sangre e inocularse en medios de cultivo de sangre aerobios, luego realizar subcultivos frecuentes de cultivos macroscópicamente negativos durante el período de incubación (Ureña, 1997, Walker, 1999)

Los especímenes orofaríngeos se recogen usando un bajalengua y luz dirigida, frotando el hisopo con firmeza sobre el área amigdalina, la faringe posterior y la mucosa bucal, así como también de las lesiones ulcerosas sospechosas de gonorrea bucal. (Shulman y cols., 1999)

7.1.2.- OBSERVACIÓN DIRECTA

Se preparan frotis con la secreción tomada del sitio de infección, con excepción de las muestras oro-faríngeas, ya que en estas se recogen gran cantidad de microorganismos de la cavidad bucal, además, muchas de las células cargadas intracitoplasmáticamente con el gonococo, son barridas por el acto de comer y/o tragar. (Ureña, 1997)

Los frotis deben efectuarse rodando suavemente el hisopo sobre un portaobjeto limpio en una sola dirección. Esta técnica mantiene la integridad de las células inflamatorias y preserva la apariencia características de los gonococos en asociación con los polimorfos nucleares. (Koneman, 1992). Luego de preparado el frotis, se procede a teñirlo con la coloración de Gram, la observación de diplococos intracelulares gramnegativos en el exudado genital, particularmente el uretral del hombre, identifica al gonococo y arroja un diagnóstico presuntivo de gonorrea. (Finegold y Baron; 1996; Carmona y cols., 1997;). Sin embargo, todos los diagnósticos presuntivos deben confirmarse mediante el cultivo en medios bacteriológicos., ya que se debe tener presente la posible existencia de diplococos Gram negativos extracelulares, distintos del gonococo, y de diplococos Gram negativos intracelulares de apariencia igual a él. (Slots y Taubman; 1992; Ureña, 1997)

La técnica directa de anticuerpos fluorescentes es bastante valiosa en algunos tipos de búsqueda y, sobretodo en muestras tomadas en mujeres. Asimismo, es útil la tinción con azul de metileno en solución acuosa débil, para aprovechar la afinidad del gonococo por este colorante, en cuyo caso aparecerá teñido de azul oscuro sobre un fondo celular azul claro. (Danielsson y Forsum, 1975)

7.1.3. SISTEMAS DE TRANSPORTE

El gonococo es particularmente sensible a la deshidratación y a las temperaturas extremas, por lo tanto, las muestras que no se inoculan inmediatamente en los medios de cultivo, deben mantenerse a temperatura ambiente en un medio de transporte protector que evite o reduzca al mínimo el sobrecalentamiento de los no patógenos . Pueden usarse sistemas de transporte no nutritivos empleando medio semisólido de buffer de Amies, que no es de crecimiento, para transportar las muestras y deben ser procesadas dentro de intervalo de manera tal de mantener viable un mayor número de microorganismos por más tiempo. (Thompson y French; 1999)

Si se han usado hisopos de algodón para la recolección de muestras, el medio de transporte idóneo es el que contiene carbón activado (Koneman y cols; 1992)

Un sistema de transporte alternativo es el uso de un medio de crecimiento; su uso es muy ventajoso cuando las muestras deben ser enviadas a un laboratorio de consulta alejado. Con estos métodos se han recuperado una cantidad de gonococos equivalente a la obtenida usando el cultivo directo de especímenes en medios selectivos. (Prescott y cols., 1999).

7.1.4. MEDIOS DE CULTIVO.

Los gonococos son bacterias frágiles, de crecimiento lento y con requerimientos nutricionales muy estrictos. Dado que con frecuencia deben ser aislados de áreas que contienen un gran número de microorganismos de la flora normal como el tracto genital e incluso de localizaciones que pueden albergar otras especies de *Neisseria* como la orofaringe, se han desarrollado medios especiales para aislar *Neisseria gonorrhoeae*. (Finegold y Baron, 1996).

En 1964, Thayer y Martín introdujeron un medio selectivo suplementado de agar-chocolate (medio TM) que contenía ristocetina y polimixina B, para la recuperación selectiva de *Neisseria gonorrhoeae*. . Luego surgió una versión modificada de la fórmula original, que contenía vancomicina (3 µg/ml), colistina (7,5 µg /ml) y nistatina (12,5 µg/ml). Estas sustancias antimicrobianas fueron agregadas para inhibir aún más los microorganismos.

Más tarde, Seth agregó lactato de trimetoprima (5 µg/ml) para inhibir la invasión de especies de *Proteus* presentes en ocasiones en muestras cervicovaginales y rectales. Esta fórmula se conoce ahora como agar Thayer Martín modificado. (Beverly y cols., 2000)

En 1973 Faur y cols., en los laboratorios de Salud Pública de Nueva York introdujeron otro medio selectivo llamado agar NYC, contiene agar base-protectora-peptona-almidón, suplementado con eritrocitos de caballo lisado y plasma de caballo citratado en lugar de hemoglobina. Para incrementar la recuperación de cepas de *Neisseria gonorrhoeae* se agrega dializado de levadura y de dextrosa. (Citado por Koneman y cols.,1992)

Granato y cols., demostraron un mejoramiento en la recuperación de *Neisseria gonorrhoeae* con el medio NYN y también encontraron que la hemoglobina de los eritrocitos lisados de caballo lisados, no era un ingrediente necesario para el crecimiento de los microorganismos. (Citado por Koneman y cols.,1992).

Las muestras orofaríngeas y rectales deben inocularse en medios selectivos porque la flora en estos sitios, muy numerosa y de rápido crecimiento, encubrirá cualquier gonococo que pueda estar presente en un medio no selectivo. (Cramolini y Litt,1982; Neville y cols., 1995)

7.1.5. INOCULACIÓN E INCUBACIÓN.

Los hisopos con las muestras deben hacerse rodar con firmeza sobre el medio selectivo en forma de “Z” y luego pasar un asa o aguja sobre las líneas de siembra, para de esta manera, facilitar la detección de colonias gonocóccicas en la periferia de la superficie del medio, lejos del área de inoculación primaria de la muestra. (Carmona y cols., 1997)

Los cultivos se incuban a 35°C en una atmósfera de 3 – 5% de CO₂. El nivel de CO₂ es importante porque concentraciones menores pueden no permitir el crecimiento del microorganismo, en tanto que concentraciones mayores inhibirán el crecimiento de gonococos y meningococos. Los frascos de extinción (método de la vela) son satisfactorios para la incubación del cultivo; el nivel de CO₂ en estos frascos es de aproximadamente 3%. Si se emplea este sistema, las velas deben ser blancas o de cera de abejas. La atmósfera de incubación debe ser húmeda y en los frascos de extinción, la evaporación del medio durante la incubación provee bastante humedad. Los cultivos para el aislamiento de especies de *Neisseria* deben incubarse durante 72 horas e inspeccionarse cada 24. (Joklik y cols., 1991; Slots y Taubman 1992; Brooks y cols., 1999)

7.1.6. RECUPERACIÓN E IDENTIFICACIÓN DE MICROORGANISMOS EN EL LABORATORIO.

El diagnóstico presuntivo de infección gonocócica puede establecerse cuando se satisfacen los siguientes criterios:

Recuperación de colonias brillantes, blanco-grisáceas, convexas, opacas en medio selectivo después de 24 – 48 horas de incubación.

Observación con la coloración de Gram, de las típicas colonias que muestran diplococos Gram negativos característicos.

Demostración de que dichas colonias son oxidasa positiva y catalasa positiva. (Koneman y cols., 1992; Valenzuela, 1992)

El API QuadFERM, es considerado una de las técnicas más rápidas y eficaces para la identificación de especies de *Neisseria*, basado en la degradación de los carbohidratos con una eficacia del 100% en *Neisseria gonorrhoeae* , y del 96 % en *Neisseria meningitidis*. (Janda y cols, 1987; Young y Moyes, 1993)

7.2. DIAGNOSTICO SEROLÓGICO.

Las pruebas de fijación de complemento resultan positivas en un 30% de casos de gonorrea genital no complicada, en un 60% de mujeres con

salpingitis agudas y hasta en un 96% de septicemia aguda, pero estas pruebas no son fáciles de realizar en la práctica diaria y los antígenos no son reproducibles. (Shulman y cols., 1999)

Se ha propuesto como método serológico la coaglutinación, en la cual se emplea *Staphylococcus aureus* unido a moléculas de anticuerpos antigonocócicos. Al combinar una cepa de gonococo con estos elementos se produce una aglutinación característica. (Joklik y cols.,1991; Carmona y cols., 1997)

7.3.- DIAGNÓSTICO A TRAVES DEL ARN.

Algunos laboratorios emplean una sonda de ácidos nucleicos para analizar las muestras en forma directa y detectar la presencia de gonococos. El análisis con sonda de quimioluminiscencia aumentada (PACE) detecta el ARNr gonocócico y se cuenta con reportes de que tiene sensibilidad de 90% y especificidad de 99.4% para *Neisseria gonorrhoeae* . Este análisis puede efectuarse sobre muestras procedentes de genitales en 2 horas pero tiene tres limitaciones principales, ya que es imposible analizar muestras extragenitales, es menos sensible que el cultivo de los microorganismos y el resultado de estas muestras analizadas no pueden confirmarse por cultivos porque dichas muestras ya no sirven para otras pruebas. (Farrell,1999)

Otro sistema que emplea la sonda de rARN llamada Accuprobe demostró ser un método muy confiable para identificar gonococos una vez que se aislan en un medio selectivo.(Martin y cols; 2000)

Existe el método diagnóstico de *Neisseria gonorrhoeae* de un oligonucleotido que se coloca directamente sobre el ARN específico y que tiene una especificidad y una sensibilidad por encima del 100% comparado con la técnica de los cultivos. (Stary, 1999).

8. PAUTAS DE TRATAMIENTO PARA LA GONORREA.

Desde la década de los años 40 se ha utilizado la penicilina como terapéutica de elección para el tratamiento de pacientes con uretritis gonocócica, dicha droga fue descubierta por Alexander Fleming en 1929. (Barboza y cols., 1996).

Aproximadamente 10 años después de su uso aparecieron cepas con tolerancia a este medicamento. A finales de los años 50 más del 20% de las cepas toleraban concentraciones que superaban hasta 20 veces a las que inicialmente eran sensibles. Estas cepas se encuentran distribuidas por toda la geografía mundial, incluyendo Filipinas, parte de Asia y Africa. (Handsfield y cols., 1982)

A partir del año 1976 se descubre que *Neisseria gonorrhoeae* desarrolla un mecanismo de resistencia hacia los antimicrobianos Beta-lactámicos, debido fundamentalmente a la producción de la enzima B-lactamasa inhibidora de penicilina mediada por un plásmido, esta actúa sobre el grupo amida del anillo B-lactámico el cual es hidrolizado por la enzima, neutralizando su efecto antimicrobiano. (Bal, 1999).

Un estudio realizado por Dyck y cols., en Africa en el año 2001, demuestra que las cepas de *Neisseria gonorrhoeae* tiene resistencia cromosómica a la Penicilina, la Tetraciclina, al Tianfenicol y al Sulfametazol, drogas exclusivas que se utilizan en ese país para tratar la gonorrea.

Muchos antibióticos son seguros y efectivos para tratar la gonorrea ya que erradican a *Neisseria gonorrhoeae* y ponen fin a la posibilidad de transmisión, alivian los síntomas y reducen la posibilidad de secuelas. (Ison y cols; 1998)

Las terapias con antibióticos específicos para la gonorrea incluyen medicamentos como la Tetraciclina, pero las múltiples dosis y la administración del medicamento en intervalos regulares hacen que el paciente incumpla el tratamiento y tenga relaciones sexuales antes de que se encuentre completamente curado, reinfectándose con el gonococo. (Pedersen y cols. ,1972)

Luego de la resistencia a la penicilina se estudió la efectividad de la Spectinomina para la cura de la gonorrea, observándose buen resultado en una sola dosis inyectada de 4.0 gm. (Pedersen y cols. ,1972)

En el año 1980, Arévalo y cols realizaron en Venezuela un estudio comparativo de dos esquemas terapéuticos en gonorrea masculina, estos esquemas fueron con Penicilina G procaínica acuosa (4×10^6 U) y Penicilina G procaínica acuosa (4×10^6 U) más un (1) gramo de Probenecid, concluyendo que la Penicilina G procaínica acuosa proporcionaba tasas de curación elevadas por encima del 95%, cifra que no es significativamente mejorada con la adición de 1 gramo de probenecid.

Luego, en el año 1991, Arévalo y cols., reporta la eficacia de la Cefoperazona (Cefobid) en el tratamiento de la uretritis gonocócica resistente a la Penicilina Procaínica Acuosa obteniendo resultados positivos para el tratamiento de la enfermedad.

La Ofloxacina es activa contra *Neisseria gonorrhoeae*, tiene una farmacocinética favorable y la dosis de 400 mg ha sido efectiva para el tratamiento de gonorrea anal y genital no complicada. (Moran y Levine.,1995).

La administración de una dosis única de 1 gr. de Azitromicina por vía oral representa una terapia efectiva y bien tolerada para el tratamiento de la uretritis gonocócica y no gonocócica. (Pedreira y cols., 1996; Queiroz y cols.,1996)

La dosis única de 1 gr. de Azitromicina para el tratamiento de la gonorrea es una alternativa efectiva porque tiene la enorme ventaja de un óptimo cumplimiento por su administración oral en dosis única. (Estrada y cols., 1996; Arévalo y cols.,1996)

Al medicar a los pacientes que presentaban cervicitis mucopurulenta causada por gonococo y clamidia con una dosis única de 1 gr. de Azitromicina por vía oral se obtuvo una incidencia de efectos adversos del 19,5%, la mayoría de estos leves y de corta duración (menos de 1 al día), de esta manera no hay posibilidad de abandonar el tratamiento debido a los efectos adversos. (Acosta y cols.,1996)

La Ciprofloxacina en una dosis de 500mg produce niveles sostenidos en el plasma. Los estudios clínicos han demostrado que tanto la dosis de 250mg como la de 500mg son seguras y efectivas para el tratamiento de la gonorrea no complicada. Las infecciones gonocócicas faríngeas se curan en más del 90% con este tratamiento. (Ison y cols., 1998)

Debido a que es frecuente la infección concomitante con *Chlamydia trachomatis*, las personas que son tratadas contra la gonorrea deben ser tratadas tentativamente con un régimen que sea efectivo también contra este microorganismo. (Agacfidan y cols., 2001)

Llanes reportó en el año 2001 el primer caso cubano de *Neisseria gonorrhoeae* resistente a la ciprofloxacina, la cual se usaba como dosis única, de 500 mg para el tratamiento de gonorrea.

Los pacientes estudiados durante la realización de esta investigación, fueron medicados con Spectinomicina, 2 gramos Intramuscular en dosis única, según el protocolo de tratamiento del Ministerio de Salud y Desarrollo Social.

II OBJETIVOS

1.OBJETIVO GENERAL.

Determinar la presencia de *Neisseria gonorrhoeae* en mucosa orofaríngea en un grupo de pacientes venezolanos que acuden a la consulta de Infecciones de Transmisión Sexual del Distrito Sanitario N° 4 de El Valle, Caracas, que presentan gonorrea genital diagnosticada previamente.

2. OBJETIVOS ESPECIFICOS.

- ❖ Detectar la presencia de *Neisseria gonorrhoeae* en mucosa orofaríngea en un grupo de pacientes con gonorrea genital.
- ❖ Establecer las características clínicas de las lesiones gonocócicas que se puedan presentar en la orofaringe.
- ❖ Establecer las características epidemiológicas de las infecciones orofaríngeas causadas por *Neisseria gonorrhoeae* en cuanto a sexo, edad, antecedentes de infecciones de transmisión sexual, pareja con quien se contagió el paciente, las vías de transmisión y localización.

III.- MATERIALES Y METODOS.

1.- POBLACIÓN

Se estudiaron un grupo de 53 individuos (n=53), de ambos sexos, con edades comprendidas entre 18 y 53 años que asistieron a la consulta de Infecciones de Transmisión Sexual del Distrito Sanitario N°4, del Ministerio de Sanidad y Desarrollo Social de El Valle, Caracas, Distrito Capital, quienes presentaban sintomatología sospechosa de infección genital producida por *Neisseria gonorrhoeae*. La secreción uretral y vaginal que presentaban estos pacientes se les realizó examen directo para observar la presencia de diplococos Gram (–) intra y extracelulares y polimorfo nucleares, sugestivos de gonorrea genital.

Para la recolección de datos, se diseñó una encuesta para ser respondida por los pacientes que incluía conocimientos acerca de las Infecciones de Transmisión Sexual, hábitos y conductas sexuales. Previo a su aplicación se le explicó a cada paciente la importancia y el motivo de la investigación.

2. METODOLOGÍA.

2.1. TOMA Y RECOLECCION DE MUESTRAS CLINICAS.

Genitales: fueron tomadas por el Médico Venerólogo, para ello se utilizó el hisopo de alginato del medio de transporte y se introdujo por la uretra del pene en el caso de los hombres y por la vagina hasta el cuello uterino haciendo un barrido en el caso de las mujeres.

Bucales: Luego del examen clínico de la mucosa bucal en busca de lesiones sugestivas de gonorrea bucal, se procedió a secar la zona seleccionada con hisopos estériles, esto con la finalidad de retirar exceso de saliva que pudiese aumentar la presencia de flora contaminante en la muestra clínica.

El siguiente paso consistió en un raspado de la mucosa bucal con la parte roma de la espátula 7-A tratando de recoger la mayor cantidad de muestra posible. La muestra contenida en el instrumento se retiró con el hisopo de alginato y se colocó dentro del medio de transporte AIMES. Todas las muestras tomadas fueron llevadas al Laboratorio de Microbiología de la Facultad de Odontología de la Universidad Central de Venezuela con la finalidad de aislar e identificar *Neisseria gonorrhoeae*.

Ya en el laboratorio, el inóculo contenido en el hisopo del medio de transporte se colocó en la superficie del medio de cultivo Thayer Martin el cual se encontraba a temperatura ambiente, y se diseminó en un patrón de “Z” para permitir un área adecuada de crecimiento.

Las placas de petri sembradas se colocaron en una jarra con vela para brindarle un ambiente microaerófilico (12 – 17% O₂ ; 3 – 5% CO₂) que favorece el crecimiento de *Neisseria gonorrhoeae* y se incubaron a 35°C+/- 2° C por 24 horas.

2.1. OBSERVACIÓN MACROSCÓPICA.

Luego de 24 horas de incubación se observaron colonias pequeñas (0,5 – 1 mm), translúcidas, grisáceas, convexas, brillantes, con bordes lisos, que se podían despegar fácilmente del agar con consistencia mucoide y/o gomosa.

Durante este examen, las placas se inclinaron en diversas direcciones, con una iluminación directa, brillante, de modo que la luz se reflejara desde varios ángulos

2.2.- PREPARACIÓN DEL EXTENDIDO.

En una lámina portaobjeto limpia y seca se colocó una gota de solución fisiológica. Se tomó una pequeña porción de la colonia sospechosa con el asa de platino y se emulsionó con la solución fisiológica a fin de lograr una mejor visualización de los elementos bacterianos presentes. Una vez que el portaobjeto se secó al aire, la película bacteriana se fija a la superficie de vidrio por medio de calor, al pasar rápidamente el portaobjeto 4 ó 5 veces a través de la llama de un mechero Bunsen. El frotis fijado se colocó en el puente de coloración para realizar la coloración de Gram siguiendo la siguiente técnica:

- .- Se cubrió el frotis con Cristal de Violeta de Genciana y se espera un minuto.
- .- Luego se lavó la lámina con agua destilada, utilizando una pipeta.
- .- Seguidamente se cubrió el frotis con solución Iodoiodurada durante un minuto.
- .- Se lavó nuevamente con agua.
- .- Colocando la lámina en una inclinación aproximada de 45° se dejó caer el decolorante alcohol – acetona a partes iguales por 10 segundos.
- .- Se lavó de nuevo la lámina con agua.
- .- Se cubrió la lámina con una solución de Fucsina y luego de un minuto se volvió a lavar con agua y se secó al aire.

2.3. OBSERVACIÓN MICROSCÓPICA.

Al frotis teñido se le colocó aceite de inmersión y se observó microscópicamente usando el objetivo de inmersión (100x) en donde observamos diplococos Gram (-)

2.4. PRUEBA DE CATALASA.

En una lámina portaobjeto se colocó 1 ó 2 gotas de peróxido de hidrógeno al 3%, luego con el asa de platino se tomó una porción de la colonia sospechosa y se puso en contacto con el peróxido. La observación de burbujas de aire indicó la producción de O_2 molecular lo que reveló la presencia de enzima catalasa en dicha muestra.

2.5. PRUEBA DE OXIDASA.

Se tomó una porción de la colonia en un asa de platino y se frotó sobre un disco de papel de filtro impregnado con Tetramethylparafenilendiamina, luego de aproximadamente 10 segundos, aparece un color púrpura azulado que demuestra la positividad a esta prueba.

3.- EQUIPOS DE LABORATORIO.

- Microscópio óptico.
- Estufa.
- Vortex.
- Autoclave.
- Nevera.
- Mechero de Gas.
- Cocina.
- Balanza.
- Cápsulas de Petri.
- Guantes desechables
- Láminas porta-objeto.
- Hisópos estériles.
- Espátula 7-A.
- Espejos Bucales.
- Medio de transporte (AIMES).

4. MATERIALES Y SOLUCIONES DE LABORATORIO.

- Fiola.
- Papel parafilm.

- Servilletas.
- Asa de platino.
- Jarra de anareobiosis.
- Vela blanca.
- Fósforos.
- Puente de coloración.
- Solución Fisiológica.
- Reactivos para coloración de Gram.
- Peróxido de Hidrógeno al 3%.
- Disco de oxidasa (Tetramethylparafenilendiamina).
- Patrón de Mc. Farland.
- Medio de cultivo de Thayer Martin preparado con las siguientes sustancias:
- 18 gr. Agar Base GC. (OXOID)
- 485 ml de Agua Destilada.
- 5 gr. Hemoglobina Soluble en Polvo.
- Factores de Crecimiento (VITOX).
- Antibióticos selectivos (VCN) (OXOID).

En una Fiola conteniendo 235 ml. de agua destilada se colocó 18gr. de Agar base GC (OXOID). En otra fiola conteniendo 250ml. de agua destilada se agregó 5 gr. de hemoglobina soluble en polvo (OXOID), ambas

suspensiones se mezclaron hasta su disolución completa y se esterizaron en el autoclave a 121°C x 15 minutos a 1 atmósfera de presión.

Luego de dejarlos enfriar hasta aproximadamente 40°C se procedió a dispensar la preparación conteniendo la suspensión de hemoglobina en la fiola que contenía el Agar base. Posterior a este procedimiento se realizó el agregado en forma aséptica de factores de crecimiento (VITOX) y la combinación de antibióticos selectivos (VCN)(OXOID) los que al ser agregados al medio de cultivo actúan inhibiendo el crecimiento de bacterias Gram (+) y levaduras que pudiesen estar presentes en la muestra clínica. Posterior a este paso, se colocó 15 ml. de medio ya procesado en cápsulas de petri previamente esterilizadas, se dejaron enfriar y se sellaron con papel parafilm con la finalidad de mantener la humedad del medio y evitar su posible contaminación al ser manipulado, se guardaron en refrigeración hasta el momento de ser utilizados.

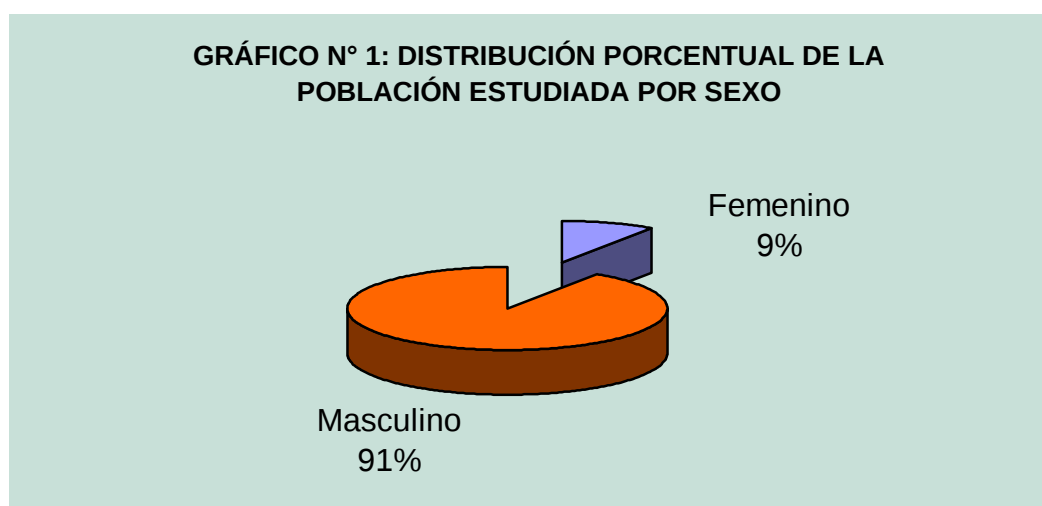
IV.- RESULTADOS.

El estudio fue realizado en un grupo de pacientes que acuden al Servicio De Infecciones de Transmisión Sexual del Distrito Sanitario N°4 de El Valle.

Fué evaluada para este estudio una población total de 53 individuos.

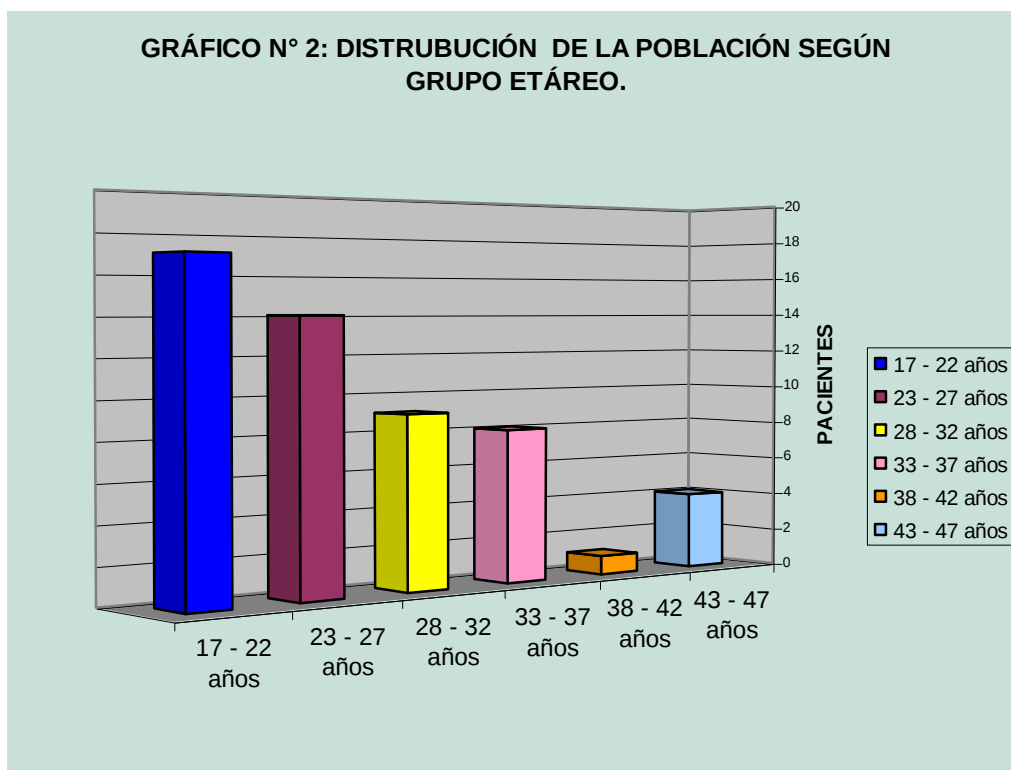
DISTRIBUCIÓN DE LA POBLACIÓN POR SEXO.

Se estudiaron 53 pacientes con gonorrea genital, de los cuales 48 correspondieron al sexo masculino (91%) y 5 correspondieron al género femenino (9%) como se puede observar en el Gráfico N°1.



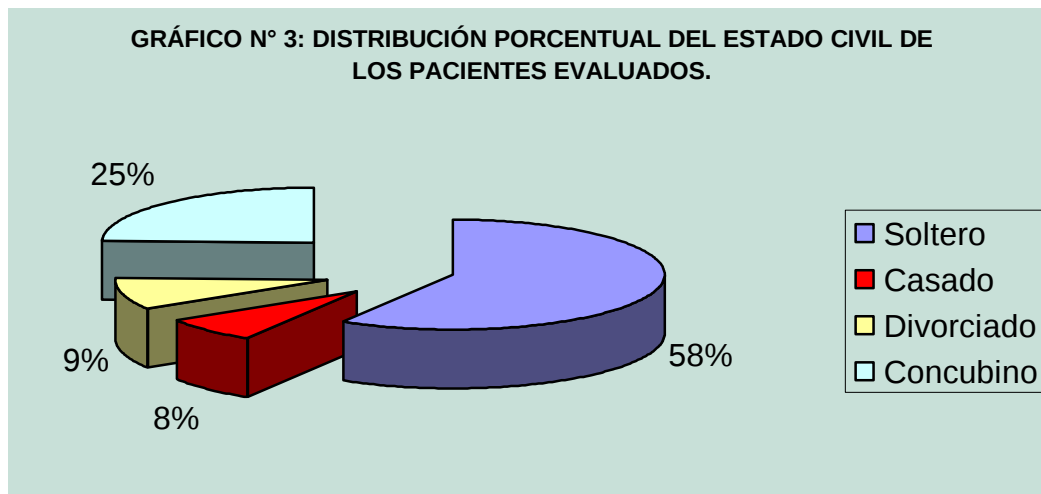
DISTRIBUCIÓN DE LA POBLACIÓN SEGÚN EL GRUPO ETÁREO.

El rango total de edades de los pacientes incluidos en este estudio osciló entre los 18 y los 48 años, con una media de 27,73. Se observó un solo paciente en el rango comprendido entre 38 y 43 años con una edad de 40 años. En el gráfico N°2 se puede observar que la mayor cantidad de pacientes (17) se encontraron en el rango de 17 a 22 años.



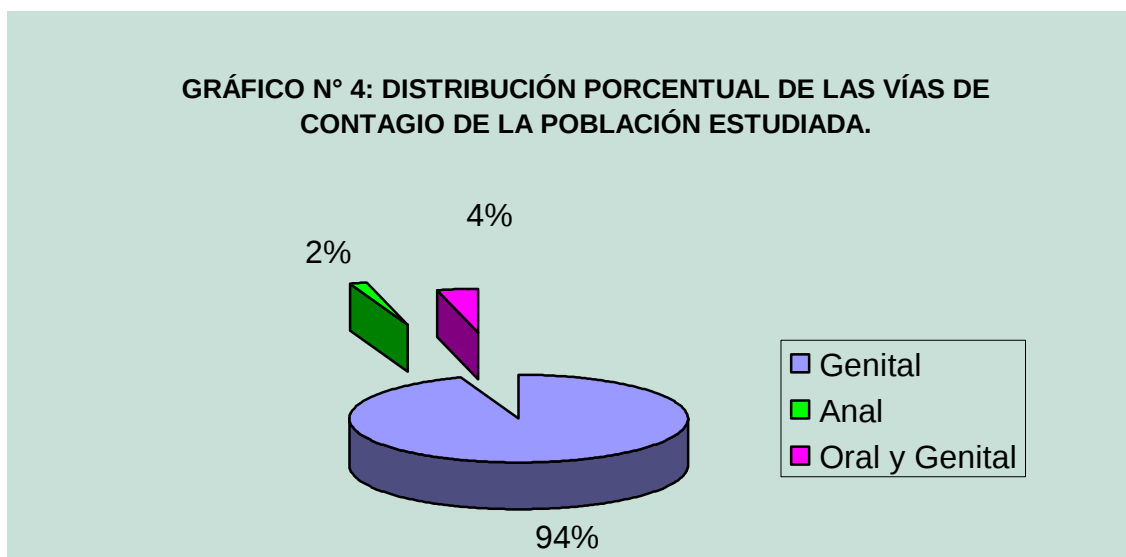
DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL DEL ESTADO CIVIL DE LOS PACIENTES EVALUADOS.

Al analizar el estado civil de los pacientes pudimos observar que de los 53 pacientes, 31 eran solteros representando un 58%, 4 eran casados representando un 8%, 5 eran divorciados representando un 9%, y 13 se encontraban en la situación de concubinato representando un 25%. Esto se puede apreciar en el Gráfico N° 3.



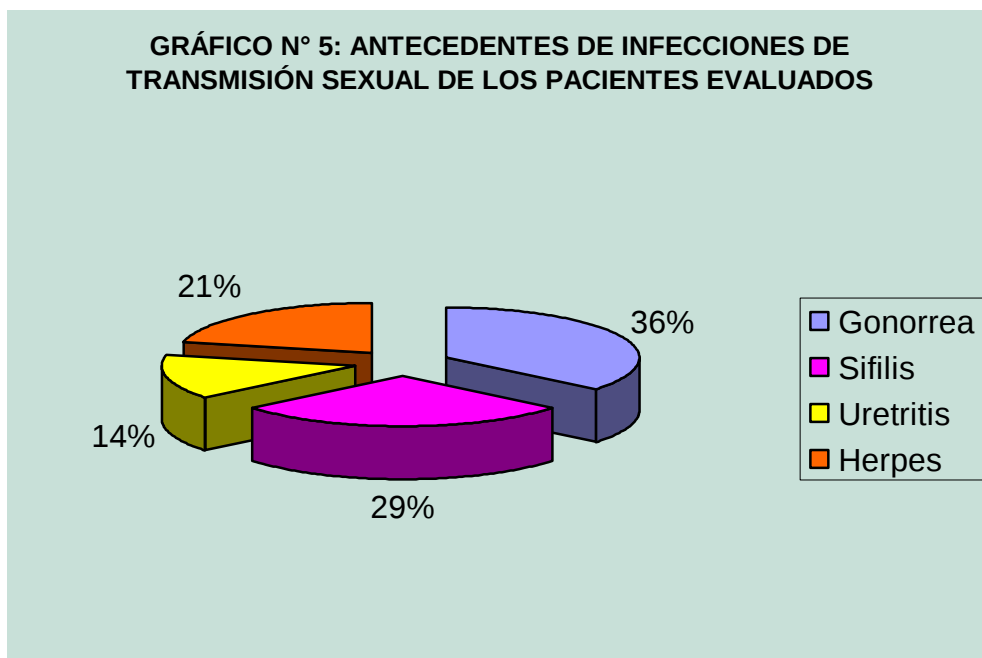
DISTRIBUCIÓN DE LAS VÍAS DE CONTAGIO GENITAL DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA.

En el Gráfico N°4 se pueden observar las diversas formas como adquirieron la enfermedad la población estudiada con el siguiente resultado: 50 personas (94%) adquirieron la enfermedad por relaciones exclusivamente genitales, 1 persona (2%) por relaciones exclusivamente anales y 2 personas (4%) por relaciones orales y genitales.



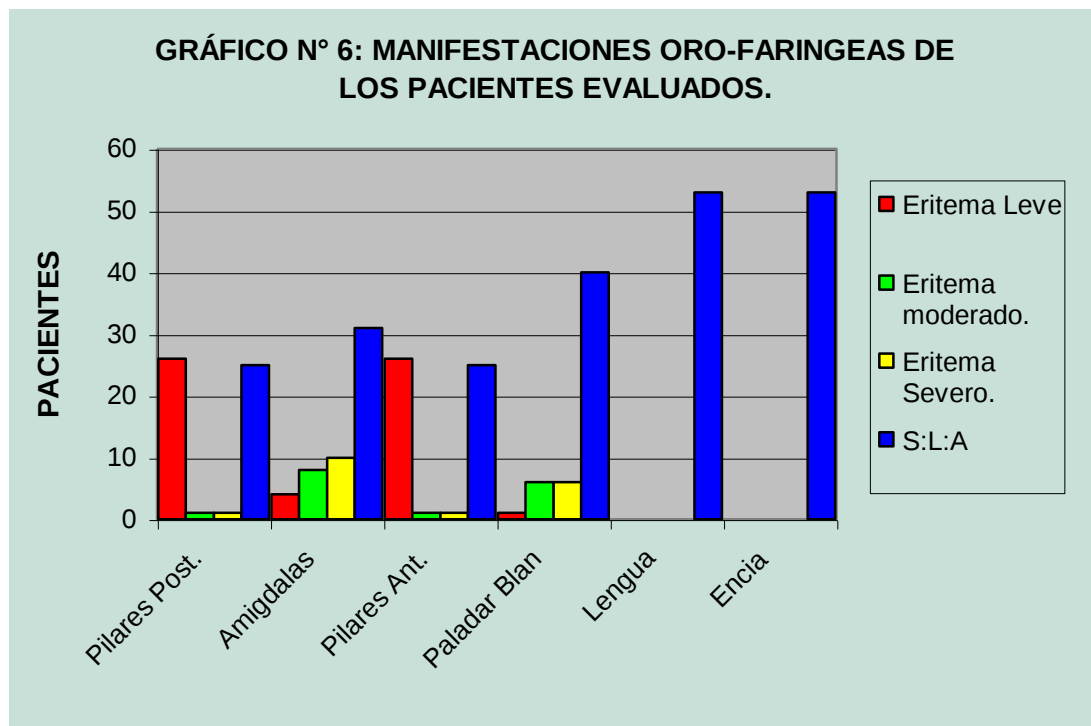
ANTECEDENTES DE INFECCIONES DE TRANSMISIÓN SEXUAL DE LOS PACIENTES EVALUADOS.

De los 14 pacientes que manifestaron antecedentes de Infecciones de Transmisión Sexual, la Gonorrea fué la que se presentó en la mayoría de los pacientes (5) representando un 36%, seguida por la Sífilis en 4 pacientes (29%), el Herpes en 3 pacientes (21%) y la Uretritis No Gonocócica en 2 pacientes (14%), así lo podemos apreciar en el Gráfico N° 5.



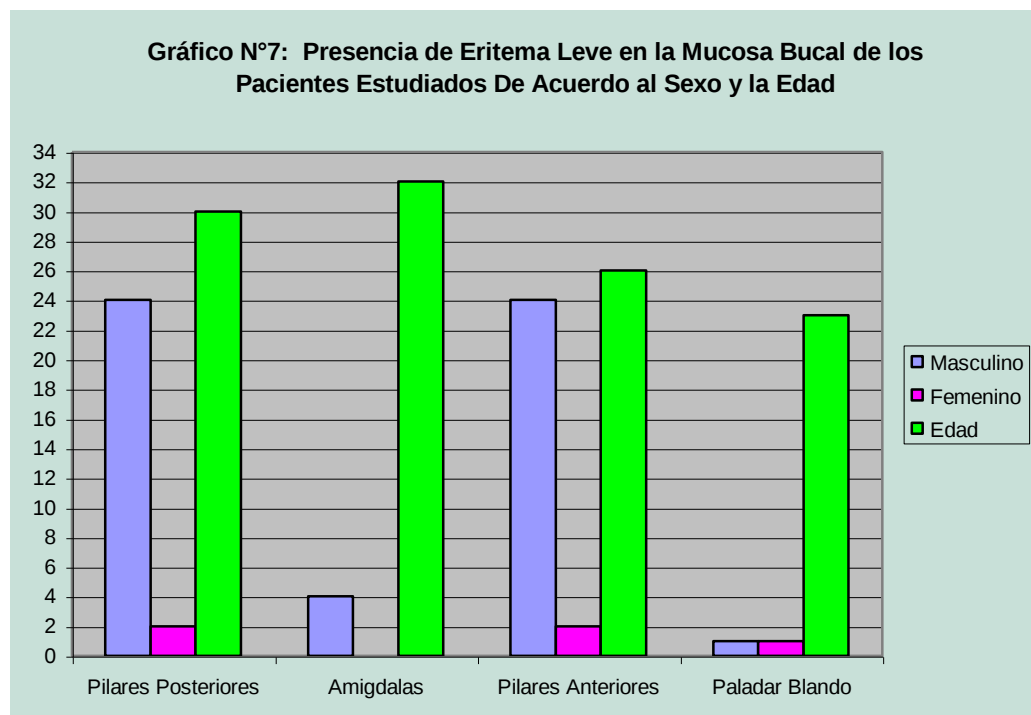
MANIFESTACIONES OROFARINGEAS DE LOS PACIENTES EVALUADOS.

Como se puede observar en el gráfico N° 6, en la lengua y en la encía de los pacientes evaluados no se encontraron manifestaciones clínicas, mientras que en los pilares anteriores y posteriores el eritema leve se encontró en 26 pacientes, seguido por el eritema severo que se encontró principalmente en amígdalas (10 pacientes) y paladar blando (6 pacientes) y el eritema leve que se encontró en amígdalas (8 pacientes), paladar blando (6 pacientes) y pilares anteriores (1 paciente).



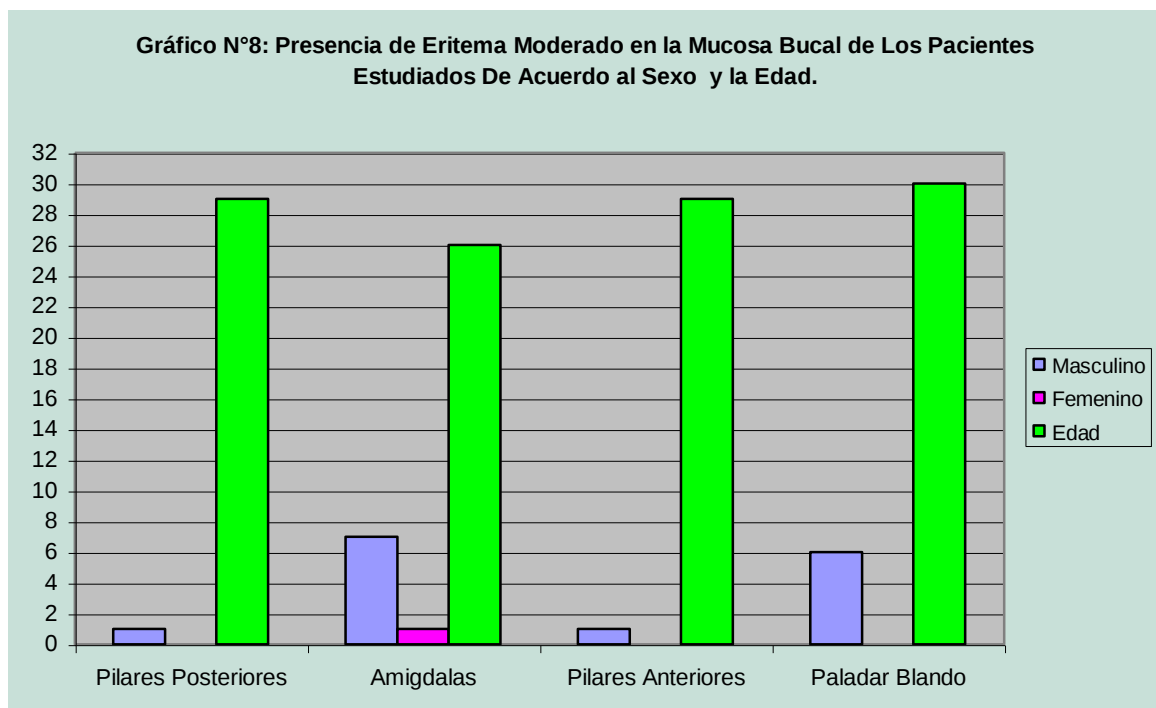
PRESENCIA DE ERITEMA LEVE EN LA MUCOSA DE LOS PACIENTES ESTUDIADOS DE ACUERDO AL SEXO Y LA EDAD.

La presencia de eritema leve en la mucosa bucal de los pacientes estudiados se presentó principalmente en el sexo masculino en los pilares anteriores y posteriores (24 pacientes), en el sexo femenino solo en los pilares anteriores y posteriores de 2 pacientes y en el paladar blando de una paciente, con edades comprendidas entre los 23 y 32 años, según se puede apreciar en el Gráfico N°7.



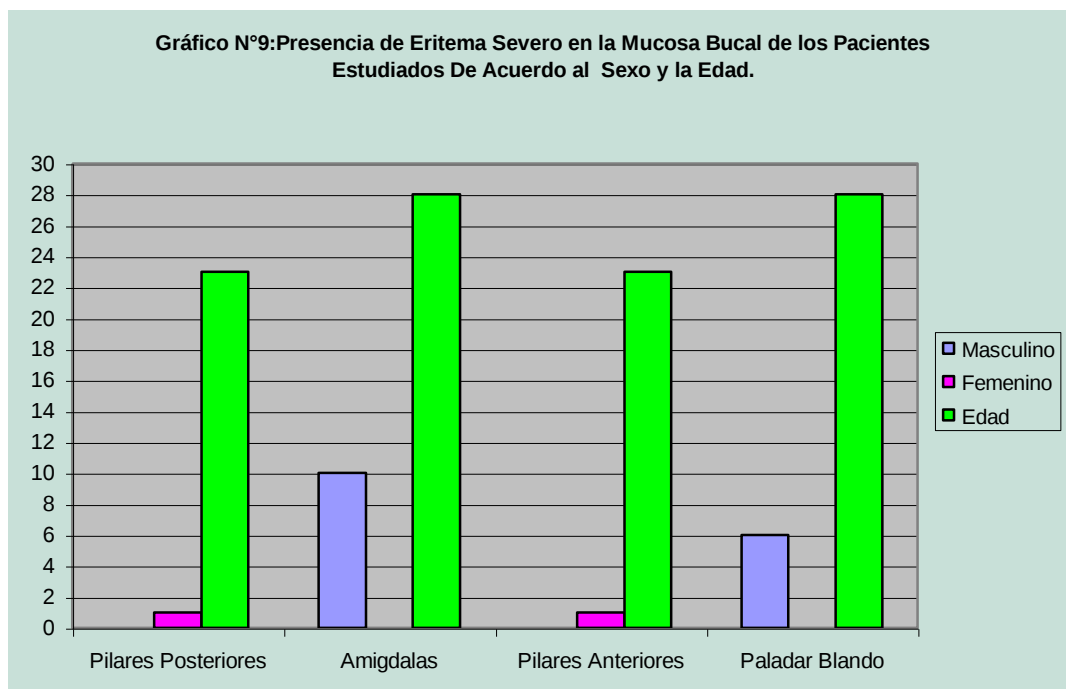
PRESENCIA DE ERITEMA MODERADO EN LA MUCOSA BUCAL DE LOS PACIENTES ESTUDIADOS DE ACUERDO AL SEXO Y LA EDAD.

El eritema moderado de la mucosa bucal de los pacientes estudiados se presentó en el sexo femenino exclusivamente en amígdalas, y en el sexo masculino en las amígdalas de 7 pacientes, en el paladar blando de 6 pacientes, y en los pilares anteriores y posteriores de 1 paciente. Como se puede observar en el Gráfico N° 8, esta manifestación clínica se observó en pacientes con edades comprendidas entre 26 y 30 años.



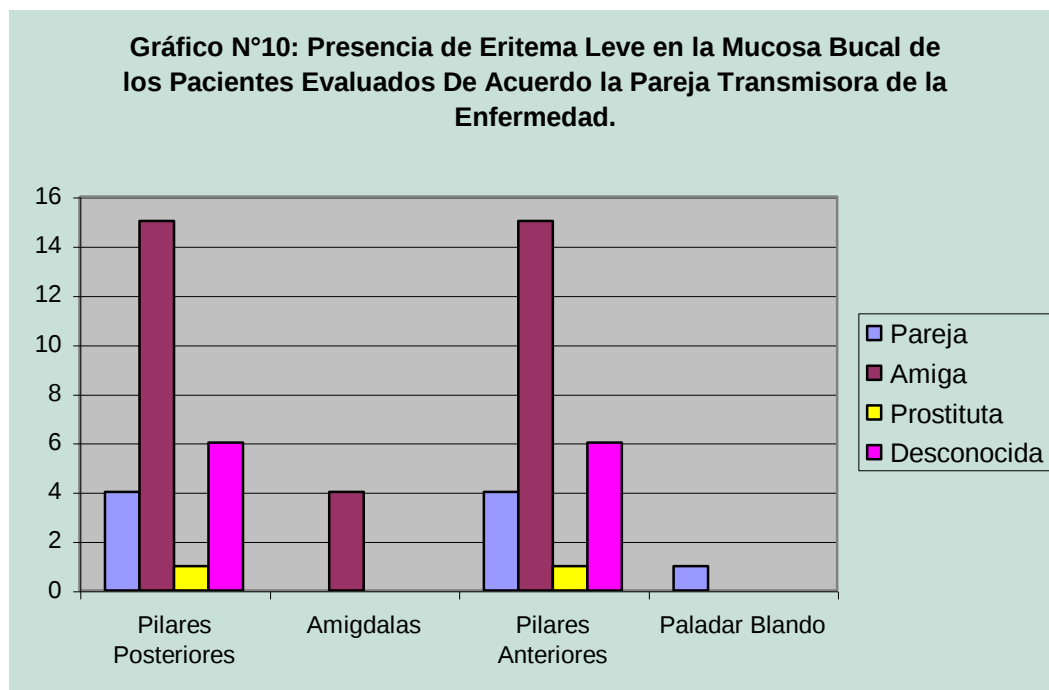
PRESENCIA DE ERITEMA SEVERO EN LA MUCOSA BUCAL DE LOS PACIENTES ESTUDIADOS DE ACUERDO AL SEXO Y LA EDAD.

Como se puede observar en el Gráfico N° 9, el eritema severo de la mucosa bucal de los pacientes evaluados se presentó en el sexo masculino en amígdalas (10 pacientes) y en paladar blando (6 pacientes); y en el sexo femenino en pilares anteriores (1 paciente) y en pilares posteriores (1 paciente) a una edad de 23 años en los pilares anteriores y posteriores y de 28 años en amígdalas y paladar blando.



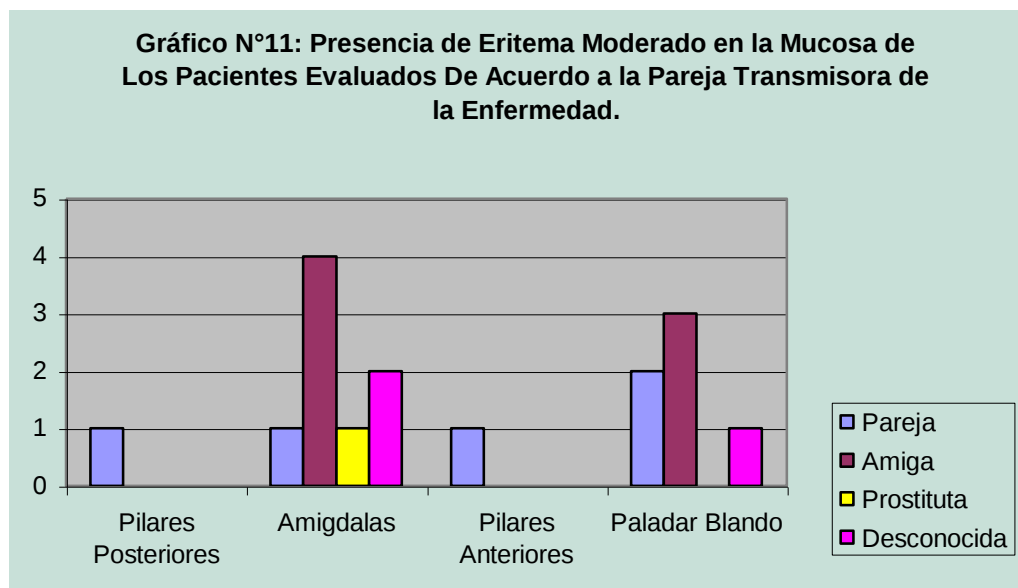
PRESENCIA DE ERITEMA LEVE EN LA MUCOSA BUCAL DE LOS PACIENTES EVALUADOS DE ACUERDO A LA PAREJA TRANSMISORA DE LA ENFERMEDAD.

Como se puede observar en el Gráfico N° 10, el eritema leve se presentó principalmente en los pilares anteriores y posteriores de los pacientes que mantuvieron la última relación sexual con amigas (15 pacientes) y con desconocidas (6 pacientes). En las amígdalas se encontró eritema leve solo en aquellos pacientes que realizaron el sexo por última vez con una amiga, mientras los que 4 de los pacientes que tuvieron la relación sexual con la pareja presentaron eritema leve en los pilares posteriores y anteriores.



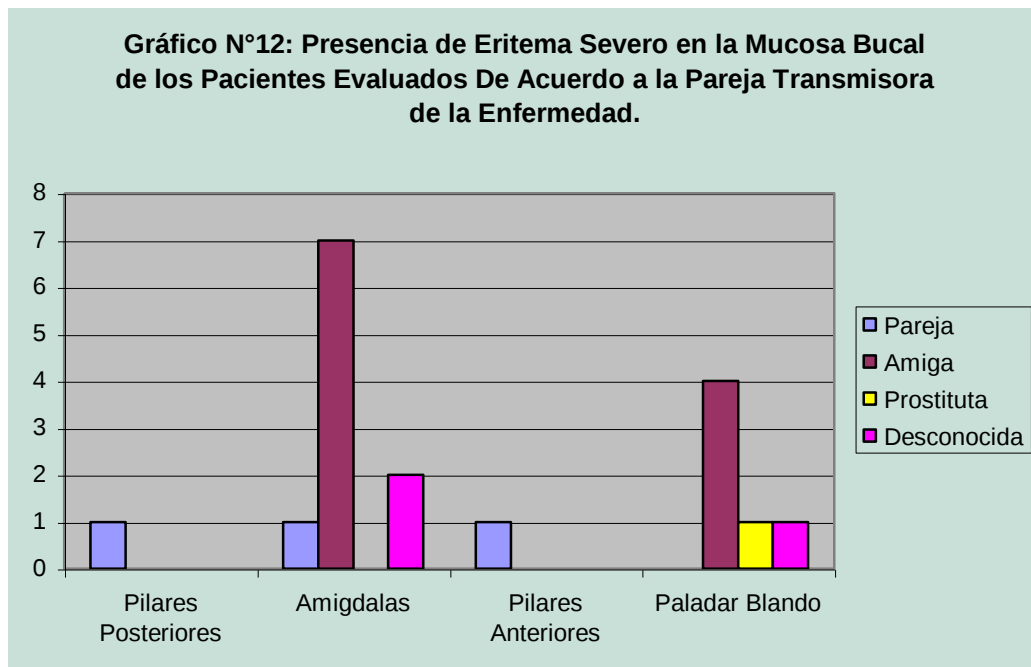
PRESENCIA DE ERITEMA MODERADO EN LA MUCOSA BUCAL DE LOS PACIENTES EVALUADOS DE ACUERDO A LA PAREJA TRANSMISORA DE LA ENFERMEDAD.

Como se puede observar en el Gráfico N° 11, la zona anatómica que presentó eritema moderado con todos los contactos sexuales estudiados fueron las amígdalas detallándose de la siguiente manera: 4 pacientes realizaron la ultima relación sexual con amiga, 2 pacientes con desconocida, 1 paciente con prostituta, 1 paciente con su pareja, y en los pilares anteriores y posteriores se encontró eritema moderado en 1 paciente cuya última relación sexual fue con la pareja.



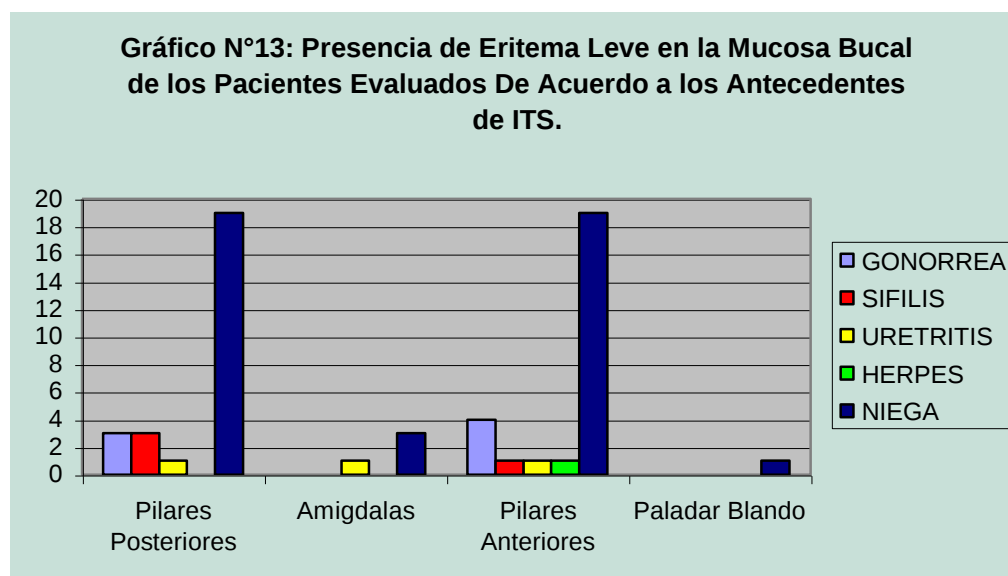
PRESENCIA DE ERITEMA SEVERO EN LA MUCOSA BUCAL DE LOS PACIENTES EVALUADOS DE ACUERDO A LA PAREJA TRANSMISORA DE LA ENFERMEDAD.

De los pacientes que manifestaron haber tenido la última relación sexual con amigas, solo 7 presentaban eritema severo en las amígdalas y 4 en el paladar blando. Podemos observar en el Gráfico N° 12 que se observa eritema severo en el paladar blando de 4 pacientes que estuvieron con amigas, 1 con desconocida y 1 con prostituta.



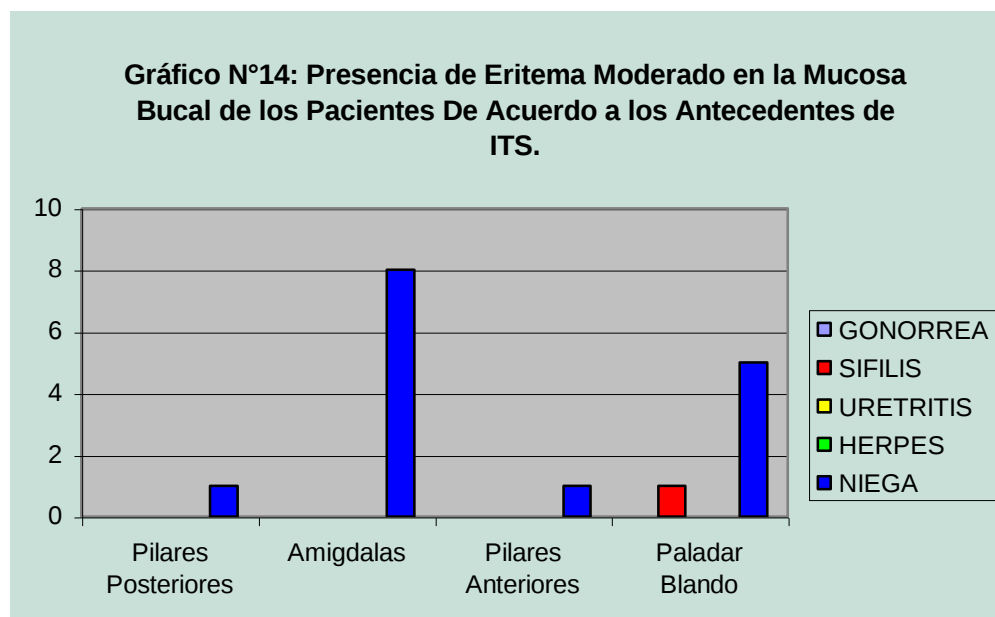
PRESENCIA DE ERITEMA LEVE EN LA MUCOSA BUCAL DE LOS PACIENTES EVALUADOS DE ACUERDO A LOS ANTECEDENTES DE INFECCIONES DE TRANSMISION SEXUAL.

Podemos observar en el Gráfico N°13 que 18 pacientes que negaron los antecedentes de Infecciones de Transmisión Sexual presentaron eritema leve en pilares anteriores y posteriores, 3 en amígdalas y 1 en el paladar blando. Siete (7) pacientes con antecedentes de Gonorrea presentaron eritema leve, 4 en pilares anteriores y 3 en pilares posteriores. Los tres pacientes que presentaron antecedentes de Sífilis, uno (1) presentó eritema leve en pilares posteriores, otro en amígdalas y otro en pilares anteriores. Los tres pacientes que presentaron antecedentes de Uretritis, uno (1) presentó eritema leve en pilares posteriores, otro en pilares anteriores y otro en paladar blando. Los tres pacientes que presentaron antecedentes de Herpes, uno (1) presentó eritema leve en pilares anteriores y otro en paladar blando.



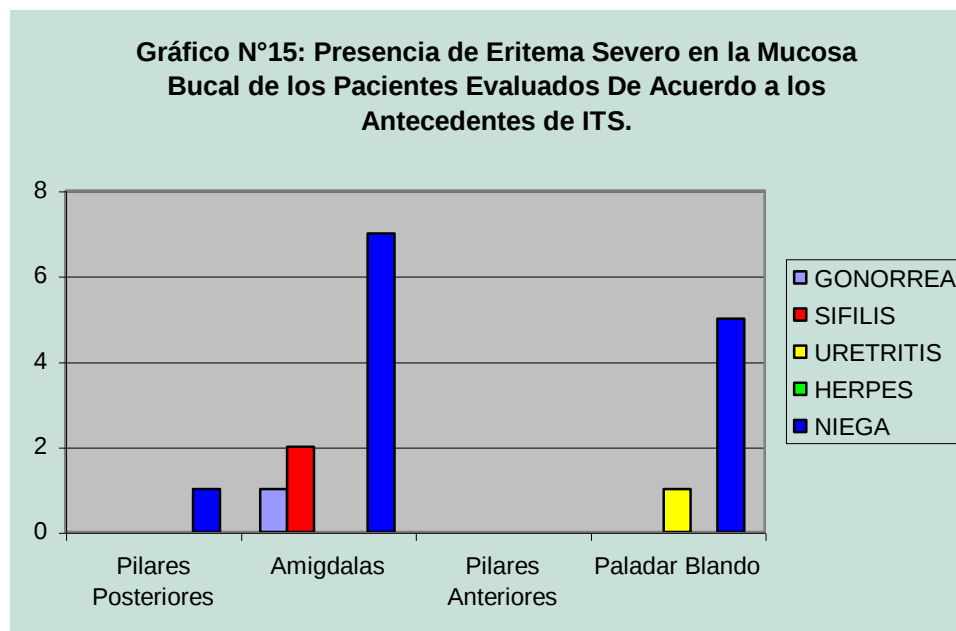
PRESENCIA DE ERITEMA MODERADO EN LA MUCOSA BUCAL DE LOS PACIENTES EVALUADOS DE ACUERDO A LOS ANTECEDENTES DE INFECCIONES DE TRANSMISION SEXUAL.

Todos los pacientes que negaron antecedentes de Infecciones de Transmisión Sexual presentaron eritema moderado en Amígdalas (8), Paladar Blando (5), Pilares Anteriores (1) y Pilares Posteriores (1). De los otros, solo 1 paciente con antecedente de sífilis presentó eritema moderado, ubicado en el paladar blando, como se puede apreciar en el Gráfico N° 14.



PRESENCIA DE ERITEMA SEVERO EN LA MUCOSA BUCAL DE LOS PACIENTES EVALUADOS DE ACUERDO A LOS ANTECEDENTES DE INFECCIONES DE TRANSMISION SEXUAL.

No se presentó ningún paciente con antecedentes de Infecciones de Transmisión Sexual con eritema severo en los Pilares anteriores. Se puede observar en el Gráfico N°15 que de los 13 pacientes que habían negado antecedentes de Infecciones de Transmisión Sexual, 7 presentaron eritema severo en las amígdalas, 5 en el paladar blando y 1 en los pilares posteriores, también se observa que 2 pacientes con antecedente de Sífilis y 1 de gonorrea presentaron eritema severo en las amígdalas.



V. DISCUSIÓN.

La gonorrea es la inflamación producida por *Neisseria gonorrhoeae* en los epitelios columnares y transicionales de la uretra, el cuello uterino, el recto, la faringe y la conjuntiva. La enfermedad es altamente contagiosa, tiene un período de incubación de 3-5 días, su único reservorio es la especie humana y adopta con mucha frecuencia un curso asintomático lo que aunado a la ausencia de inmunidad ayuda a que la transmisión sea fácil y el diagnóstico difícil. (Berglun y cols., 2001)

Neisseria gonorrhoeae es un diplococo Gram negativo, de 0,6 a 10 μ de diámetro, aeróbio, no móvil, desprovisto de cápsula y que en base a las características morfológicas de las colonias se clasifican en cuatro tipos. (Brook y cols., 1999)

En frotis teñidos con pus uretral, los gonococos se observan como diplococos Gram negativos intracelulares en forma de bizcocho. (Prescott cols., 1999)

El cultivo de gonococos en medios artificiales es difícil, porque tiene muchas necesidades nutritivas y porque es vulnerable para elementos tóxicos existentes en los medios de cultivo. (Shulman y cols., 1994, Carmona y cols., 1997, Shulman y cols., 1999)

El empleo del medio selectivo Agar Thayer Martín para la detección de *Neisseria gonorrhoeae* que contiene vancomicina, colistimetano y nistatina, inhibe el crecimiento de otras especies de *Neisseria* y muchos comensales de las vías genitourinarias, permitiendo descubrir los gonococos. (Berverly y cols., 2000)

La gonorrea es una enfermedad cosmopolita; no hay inmunidad natural, ni susceptibilidad racial y la infección puede acontecer en todas las edades y su transmisión es exclusivamente sexual.(Van Duynhoven, 1999).

Es bien sabido que el epitelio escamoso estratificado que recubre la cavidad bucal y la piel, proporcionan una barrera eficaz contra la infección por *Neisseria gonorrhoeae*. Desafortunadamente esta bacteria invade el epitelio columnar y pseudoestratificado, que recubre los aparatos urinario y respiratorio. El sitio más frecuente de infección es la uretra, seguido por el recto y la faringe. (Laskaris, 1996)

Aunque la mucosa bucal es resistente a las infecciones gonocócicas, las lesiones se presentan como posible resultado de una inoculación directa. La mucosa bucal se presenta eritematosa y aumentada de tamaño, con sensación de escozor y ardor, que fácilmente se erosiona y se forman úlceras cubiertas por pseudomembranas blanquecinas y/o amarillentas, transformándose en lesiones asintomáticas. (Laskaris, 1996)

Estas lesiones fácilmente se pueden confundir con otras como la estomatitis estreptocócica, infecciones herpéticas, gingivitis ulceronecrosante, entre otras. La identificación y el aislamiento de *Neisseria gonorrhoeae* establece el diagnóstico. (Lynch y cols., 1996)

La orofaringitis gonocócica no es rara en los homosexuales. La infección proviene del contacto orogenital y simula la faringitis estreptococcica. (Krugman y Katz, 1984).

Se encuentran reportes de infección gonocócica en boca desde los años 30, cuando Frazer y Menton presentan el caso de un hombre de 23 años de edad que presentaba gonorrea genital, oftálmica y estomatitis gonocócica; posteriormente se han reportado casos similares, motivo por el cual se realiza este trabajo de investigación, en el cual a través de técnicas microbiológicas se evidencia la presencia de *Neisseria gonorrhoeae* en la mucosa orofaríngea de pacientes que tengan gonorrea genital diagnosticada previamente.

La población estudiada con gonorrea presentó las siguientes características: el grupo con gonorrea genital presentó mas incidencia en el sexo masculino (91%) que en el femenino (9%). Resultados diferentes son los reportados por Bro-Jorgensen y Jensen (1971) quienes observaron un 59% en el sexo masculino y un 41% en el sexo femenino. Posteriormente

Tice y Rodríguez (1981) obtuvieron mayor incidencia en el sexo femenino (89%) con respecto al masculino (11%).

Lo anterior sugiere que la gonorrea se relaciona más con el sexo masculino que con el femenino (Rice y Goldenberg 1981, Koneman y cols., 1992; Sioanean y cols., 2001)

En cuanto a la edad, el grupo de pacientes con gonorrea genital osciló entre los 17 y 47 años, siendo el promedio 27,73 años. La edad en que se presentó la enfermedad con mayor frecuencia en el grupo analizado fué entre los 17 y los 22 años, edad que coincide con lo reportado por Giunta y cols., en 1986; Hutt y Judson, 1986; y Marini y cols., 1987 donde se sugiere que la tendencia de la enfermedad es hacia la 2da y 3ra década.

Con referencia al estado civil de los pacientes estudiados obtuvimos que la mayoría eran solteros (58%), esta variable no fue considerada en estudios anteriores. Estos se han realizado principalmente en prostitutas, homosexuales y mujeres embarazadas. (Corman y cols, 1974, Escobar y cols, 1984; Murray y cols, 1991), no dándole importancia a esta condición mientras que Frazer en 1931, reporta un caso de un hombre y hace la aclaratoria de que este era soltero.

En el presente trabajo se pudo apreciar que la vía de contagio de la gonorrea genital fue en un 94% con relaciones exclusivamente genitales, comprobándose la manera de transmisión principal de esta enfermedad, así como lo manifiestan diferentes autores. (Koneman y cols, 1992; Shulman y cols, 1994).

Con frecuencia, los pacientes que asisten a las consultas de Infecciones de Transmisión Sexual son reincidentes en las mismas, en esta investigación, pudimos ver que el 36% de los pacientes estudiados tenían antecedentes de Gonorrea, cifra que es de esperarse analizando las estadísticas del Ministerio de Sanidad y Desarrollo Social, en donde se observa que para el año 1998 de 9.544 casos que asistían a la primera consulta por Gonorrea, 122 regresaban a la consulta presentando la misma enfermedad; en el año 1999 de 10.393 casos regresaban reincidentes 93 y en el año 2000 de 10.492 casos, reincidían 146.

Debido a que las lesiones de gonorrea en mucosa oro-faríngeas son asintomáticas, le realizamos examen clínico a la mucosa a los pacientes evaluados y no conseguimos lesión evidente en lengua y encía, no coincidiendo con el reporte de Escobar y cols en 1984, y de Lancher y cols en 1987, esto se puede deber en nuestro estudio a que los pacientes asistieron inmediatamente que sintieron la sintomatología genital, no dando oportunidad a que el microorganismo afectara la cavidad bucal.

En nuestra investigación no se reportaron lesiones eritematosas, ulceradas y cubiertas por pseudomembranas, como las descritas por Jamsky en 1982 y Giunta y cols en 1986. Solo encontramos eritema clasificado como leve, moderado y severo asociadas a edad, sexo, antecedentes de Infecciones de Transmisión sexual y pareja transmisora de la gonorrea, ubicados en pilares posteriores, pilares anteriores, amígdalas y paladar blando.

En los reportes recientes no se señalan las manifestaciones clínicas iniciales de la gonorrea en la mucosa oro-faríngea, pero autores como Chue en 1975 y Laskaris en 1996, sugieren que se presenta en sus inicios con una sensación de ardor o quemazón en la mucosa, acompañada de prurito, eritema e inflamación. Posteriormente, se pueden producir lesiones vesiculares que semeja estomatitis, como las referidas por Frazer en el año 1931 y por Lanchner en el año 1987, estas lesiones pueden ulcerarse y presentarse como lesiones únicas como lo reportó Schmidt en el año 1961 y Kohn y cols., en el año 1972, o lesiones múltiples como las reportadas por Escobar y cols., en el año 1984; pueden aparecer en cualquier lugar de la mucosa oral, como lo refieren Jamsky y Christen en el año 1982 y Murray y cols., en el año 1991. Laskaris en el año 1996 refiere que se pueden presentar erosiones y úlceras cubiertas por pseudomembranas blanquecinas o amarillentas y que por lo general, este tipo de lesiones son asintomáticas.

VI. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.

La gonorrea es una enfermedad de transmisión exclusivamente sexual que no se limita únicamente al área de infección primaria, pudiéndose presentar simultáneamente en genitales y mucosa oro-faríngea.

En los hombres la enfermedad presenta una sintomatología brusca y en las mujeres, la mayoría de las veces es asintomática y se diagnostica por hallazgos clínicos.

La gonorrea se presenta con mayor frecuencia entre la segunda y la tercera década de la vida.

Neisseria gonorrhoeae no está presente como microorganismo comensal en la flora de la cavidad bucal.

Aunque la gonorrea no es frecuente en la mucosa oro – faríngea, cuando se manifiesta es principalmente por relaciones oro-genitales

Las manifestaciones clínicas de la gonorrea bucal pueden variar desde eritemas leves hasta lesiones ulcerosas de la mucosa bucal.

La gonorrea en la mucosa oro-faríngea se presenta más en mujeres y hombres homosexuales que en hombres heterosexuales por la práctica del fellatio, ya que existe mayor oportunidad de inocular el microorganismo en esta área anatómica.

Las manifestaciones clínicas de la gonorrea en la mucosa oro-faríngea pueden ser confundidas con faringitis esptreptococcica, gingivitis ulceronecrosante, aftas mayores y menores.

El hábito sexual influye en la vía de trasnmisión de *Neisseria gonorrhoeae*.

Se determinó que las parejas no estables presentan mayor incidencia en lesiones a nivel de la mucosa bucal tanto en eritema leve, moderado y severo de pilares anteriores, pilares posteriores, paladar blando y amígdalas.

La infección gonocócica de la mucosa oral no se transmite fácilmente al odontólogo, pero este debe conocer sus características clínicas para poder diagnosticarla y tratarla adecuadamente.

Como los signos intrabucales de la infección gonocócica tienden a ser de aspecto inespecífico y variado es importante la realización de una historia clínica cuidadosa para alertar al odontólogo de la presencia de esta infección

en la mucosa oral, si se tiene un alto índice de sospecha con relación a la historia clínica y los signos clínicos del paciente, deben realizarse las diferentes pruebas para la identificación del microorganismo y el diagnóstico de la enfermedad.

VII. BIBLIOGRAFÍA

Acosta, L.; Bajares, M.; Marino, N.; Febres, N.; Núñez, J.; Sileo, E.; Velásquez, O. (1996): Cervicitis Mucopurulenta por Clamidia o Gonococo: Tratamiento con dosis única de Azitromicina. Rev. Obstet. Ginecol. Venez. 56 (Sup) S33- S38.

Agacfidan, A; Moncada, J; Aydin, D; Onel, M; Alp, T; Isik, N; Badur, S; Ang, O. (2001): Prevalence of Chlamydia Trachomatis and Neisseria gonorrhoeae in Turkey among men with urethritis. Sex Transm Dis. 28(11):630 – 632.

Arévalo, C.; Estacio, G.; Flores, A.; Carrera, I. (1991): Eficacia de la Cefoperazona (CEFOBID) en el Tratamiento de la Uretritis Gonococcica Resistente a la Penicilina Procaínica Acuosa. Dermatología Venezolana. 28 (2): 59 – 62.

Arévalo, C.; Ferreira, M.; Leon, L.; Flores, A. (1996): Eficacia de la Azitromicina en Vulvo-vaginitis Gonococcica. Rev. Obstet. Ginecol. Venez. 56 (Sup) S61-S63.

Arévalo, C.; Sardi, J.; Gallo, J.; de Addimendi, G.; Addimendi, V.; Flores, A. (1982): Ensayo comparativo de dos Esquemas Terapéuticos en Gonorrea Masculina, Estudio de la Suceptibilidad Antibiótica e Investigación de Betalactamasa en cepas de *N. Gonorrhoeae*. Dermatología Venezolana. XI

Arvidson, C; Powers, Ted; Walter, Peter; So, Magdalene. (1999): *Neisseria gonorrhoeae* PilA Is an FtsY Homolog. Journal of Bacteriology. 181 (3): 731-739.

Bal, C. (1999): Increasing antimicrobial resistance in STDs and the need for surveillance: *Neisseria gonorrhoeae* as a model. FEMS Immunology and Medical Microbiology. 24 (1999) 447 – 453.

Barboza, G.; Valbuena, A.; Vasquez, D.; Lugo, L. (1996): Incidencia de *Neisseria gonorrhoeae* productora de B-lactamasa. Antibióticos e Infección. 4(1): 31-35.

Beverly, A; Bailey – Griffin; Schwebke, J. (2000): In Tray GC medium versus modified Thayer Martin agar plates for diagnosis of gonorrhea from endocervical specimens. J Clin Microbiol 38(19):3825 – 3826.

Biegel, Susan; Klebba, Philip; Newton, Salete; Sparling, Frederick. (1999): Ferric Enterobactin Binding and Utilization by *Neisseria gonorrhoeae*. Journal Of Bacteriology. 181(9): 2895 – 2901.

Berglund, T; Fredlund, H; Giesecke, J. (2001): Epidemiology of the reemergence of gonorrhea in Sweden. Sex Transm Dis. 28(2):111 – 114.

Bro-jorgensen, a.; Jensen, t. (1971): Gonococcal Tonsillar Infections. British Medical Journal. 4: 660 – 661.

Brooks, Geo; Butel, Janet; Morse, Stephen. (1999): Microbiología Médica de Jawetz, Melnick y Adelberg. 16ava Edición. Editorial El Manual Moderno. Colombia. 317 – 326.

Buchanan, T.; Pearce, W. (1976): Pili as a mediator of the Attachment of Gonococci to Human Erythrocytes. Infection and immunity. 13(5): 1483-1489

Burnet, G.; Scherp, H.; Schuster, G.; (1987): Manual de Microbiología y Enfermedades Infecciosas de la Boca. 1era Edición. Ediciones Ciencia y Tecnología. C.A. México. 533-537.

Carmona, O; Gómez, M; Mariño, F; Montes, T; Marcano, C. (1997): Microbiología Médica de Divo. 5ta. Edición. Mc Graw – Hill. Mexico. Capitulo 13. 199 – 200-

Chue, P. (1975): Gonorrhea – its natural history, oral manifestations, diagnosis, treatment, and prevention. JADA. 90: 1297-1301.

Chue, P.; Edwardsville, I (1975): Gonococcal arthritis of the temporomandibular joint. Oral Surg. 39 (4): 572- 577.

Copping, A. (1954): Stomatitis Caused by Gonococcus. J. Am Dent Assoc. 49: 567.

Corman, L.; Levison, M.; Knight, R; Carrington, E.; Kaye, D. (1974): The High Frequency of Pharyngeal Gonococcal Infection in a Prenatal Clinic Population. JAMA 230(4): 568-570.

Cotran, R.; Kumar, V.; Collins, T. (2000): Robbins. Patología Estructural y Funcional. 6ta. Edición. México. Editorial Mc.Graw- Hill Interamericana. 384, 1061,1070.

Cramolini, G.; Litt, I. (1982): Brief Clinical and Laboratory Observations. The pharynx as the only positive culture site in an adolescent with disseminated gonorrhea. The Journal of Pediatrics. 100(4): 644 – 646.

Danielsson, D.; Forsum uU (1975): Diagnosis of *Neisseria* infections by Defined Immunofluorescence. Methodologic Aspects and Applications. Annals New York Academy of Sciences. 30(254): 334 – 349.

Diefenbach, W.; Wash, T. (1953): Gonorrheal Parotitis. Oral Surg. 6: 974-975.

Donovan, B; Bobsworth, N; Rohrsheim, R; McNulty, A; Tapsall, JW. (2001): Characteristics of homosexually-active men with gonorrhoea during an epidemic in Sydney, Australia. Int J STD AIDS 2001 Jul;12(7):437 – 443.

Dyck, E; Karita, E; Abdellati, S; Dirk, VH; Ngabonziza, M; Lafort, Y; Laga, M. (2001): Antimicrobial susceptibilities of *Neisseria gonorrhoeae* in Kigali, Rwanda, and trends of resistance between 1986 and 2000. Sex Transm Dis 28(9):539 – 545.

Escobar, V.; Farman, A.; Arm, R. (1984): Oral Gonococcal Infection. Int. J. Oral Surg. 13: 549-554.

Estrada, S.; Orozco, B.; Acosta, L.; Ilobo, D. (1996): Papel de la Azitromicina en el manejo de la infección genitourinaria por *Chlamydia trachomatis* y *Neisseria gonorrhoeae*. Rev. Obstet. Ginecol. Venez. 56 (Sup) S49- S54.

Evrard, J. (1973): Spread of Gonococcal Pharyngitis To The Genitals. Am J Obstet Gynecol. 117(6): 856-857.

Farrell, D. (1999): Evaluation of AMPLICOR *Neisseria gonorrhoeae* PCR Using cppB Nested PCR and 16S rRNA PCR. Journal of Clinical Microbiology. 37(2): 386 – 390.

Felman, Y.; Nikitas, J. (1982): Sexually Transmitted Diseases of the Oral Cavity. Part I. Cutis 29: 552- 60,62.64; 634-35; 650.

Finegold, S; Baron E. (1996): Diagnóstico Microbiológico. 7tma Edición. Editorial Médica Panamericana. Capitulo 26. (367-373)

Fox KK; Del Rio, C; Holmes, KK; Hook E; Judson, FN; Knapp, JS; Procop, GW, Wang, SA; Whittington, WL; Levine, WC. (2001): Gonorrhea in the HIV era: a reversal in trends among men who have sex with men. Am J Public Health 2001 Jun; 91(6):959 – 964.

Frazer, A.; Menton, J. (1931): Gonococcal Stomatitis. The British Medical Journal. June,13: 1020 – 1022.

Fuimara, N. (1976): Veneral Diseases of the Oral Cavity. Journal Of Oral Medicine. 31(2): 36-40.

Fuimara, N.; Wise, H.; Many, M. (1967): Gonorrheal Pharyngitis. The New England Journal of Medicine. 276: 1248 – 1250.

Giunta, J.; Fuimara, N. (1986): Facts About Gonorrhea and Dentistry. Oral Surg. 62(5): 529-531.

Gordon J, (1970): El Control de las Enfermedades Transmisibles en el Hombre 10ma. Edición. Informe de la Asociación Americana de Salud Pública Preparado bajo los auspicios del Comité de Programas de Enfermedades Transmisibles. Publicaciones Científicas.Washington.

Handsfield, P.; Whittington,W.; Sayers, D.; Holmes, K. H.; Sandstrom, E.; Knapp,J.; Perine, (1982): Epidemiology of Penicillinase-Producing *Neisseria gonorrhoeae* infections. The New England Journal of Medicine. 306(16):950 – 954.

Harrison, W.(1981): Pharyngeal Gonorrhea. JAMA. 246(23): 2726 – 2727.

Hedges, S.; Mayo, M.; Mestecky, J.; Hook, E.; Roussell, M. (1999): Limited Local and Systemic Antibody Responses to *Neisseria gonorrhoeae* during Uncomplicated Genital Infections. Infection and immunity. 67(8): 3937-3946.

Holmes K.; Counts, G.; Beaty, Harry. (1971): Disseminated Gonococcal Infection. Annals of Internal Medicine. 74: 979 – 993.

Holt, J.; Krieg, N.; Sneath, P.; Staley, J.; Williams, S. (1994): Manual de Bergey para determinación Bacteriológica. 9na. Edición. Maryland. USA.

Hook, E.; Holmes, K. (1985): Gonococcal Infections. *Annals of Internal Medicine*. 102 (2): 229 – 243.

Householder, Tracey; Belli, Wesley; Lissenden, Sarah; Cole, Jeffrey; Clark, Virginia. (1999): *cis*- and – *trans* – Acting Elements Involved in Regulation of *aniA*, the Gene Encoding the Major Anaerobically Induced Outer Membrane Protein in *Neisseria gonorrhoeae*. *Journal of Bacteriology*. 181(2): 541 – 551.

Hutt, D.; Judson, F. (1984): Epidemiology and Treatment of Oropharyngeal Gonorrhea. *Annals of Internal Medicine*. 104: 655 – 658.

Ison, C.; Woodford, P.; Madders, H.; Claydon, E. (1998): Drift in Suceptibility of *Neisseria gonorrhoeae* to Ciprofloxacin and Emergence of Therapeutic Failure. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 42(11):2919 – 2922.

Janda, W.; Zigler, K.; Bradna, J. (1987): API QuadFERM +with Dnase for Identification of *Neisseria* spp. and *Branhamella catarrhalis*. *Journal of Clinical Microbiology*. 25 (2): 203 – 206.

James, A.; Swanson, J.; Buchanan, T.; Wende, R.; Williams, R. (1974): Differential Attachment by Piliated and non Piliated *Neisseria gonorrhoeae* to Human Sperm. *Infection and immunity*. 8(2): 897-902.

Jamsky, R.; Colonel, L.; Christen, A. (1982): Oral Gonococcal Infections. Oral Surg. 53(4): 358-362.

Jamsky, R. (1977): Gonococcal Tonsillitis. Report of a case. Oral Surg. 44(2): 197-200.

Joklik, W; Willet, H; Amos B. (1991): Zinsser Microbiología. 18va. Edición. Editorial Médica Panamericana. Cap. 28. 572-589.

Kellogg, D.; Peacock, W.; Deacon, W.; Brown, I.; Pirkle, C. (1963): *Neisseria gonorrhoeae*. Virulence Genetically Linked To Clonal Variation. J. Bacteriol. 85: 1274 – 1279.

Kohn, S.; Shaffer, J.; Chomenko, A. (1972): Primary Gonococcal Stomatitis. JAMA. 219(1): 86

Koneman, E.; Allen, S.; Dowell, V.; Janda, W.; Sommers, H., Winn, W.; (1992): Diagnóstico Microbiológico. 3ra. Edición Buenos Aires. 396 – 403.

Krugman, S y Katz, SL. (1984): Enfermedades Infecciosas 7tma. Edición. Editorial Interamericana. México. Pag. 75 – 87.

Kumote, J y Gutierrez, G. (1978): Manual de Infectología. 6ta. Edición. Ediciones Médicas del Hospital de Mexico. Pag. 325 – 335.

Lachner, J.; Shetty, V.; Niederllmann (1987): Gingival Ulcer as an Initial Manifestation of Gonococcal Stomatitis. British Dental Journal. 102: 461-463.

La Luna, F.; Augus B. (1971): Gonococcal Pharyngitis and Arthritis. Ann tern Med. 74(4): 649.

Laskaris, G. (1996): Manifestaciones Bucales de las Enfermedades Infeccionas. Dent Clin North Am. 40(2): 395-423.

Llanes, R; Sosa,J; Guzmán, D; Gutierrez, Y; Llop, A; Ricardo, O. (2001): *Neisseria gonorrhoeae* resistant to ciprofloxacin: first report in Cuba. Sex Transm Dis 28(2):82 – 83.

Lynch, Brightman, Greenberg. (1996): Medicina Bucal de Burket. 9na Edición. Editorial Mc. Graw-Hill Interamericana. 638 – 733.

Mandel, J.(1985): Pharyngeal Infections. Causes, findings and management. Postgraduate Medicine. 77(3): 187-199.

Mardh, P.; Westrom, L. (1976): Adherence of bacteria to Vaginal Epitelial Cells.Infection and immunity. 13(3): 661-666.

Marini, D.; Stefano, V.; Marcello I. (1987): Oral Cavity Abscess Due to *Neisseria gonorrhoeae*. *Cutis*.40: 363-364.

Martin, DH; Cammarata, C; Van Der Pol B; Jones, RB; Quinn, TC; Gaydos, CA; Crotchfelt, K; Schachter, J; Moncada, J; Jungkind, D; Turner, b; Peyton, C. (2000): Multicenter evaluation of Amplicor and automated COBAS AMPLICOR CT/NG test for *Neisseria gonorrhoeae*. *J Clin. Microbio*. 38(10):3544 – 9.

Merchant, H.; Schuster G. (1977): Oral Gonococcal Infection. *JADA*, 95: 805 – 807.

Ministerio de Salud y Desarrollo Social. Morbilidad registrada por enfermedades, aparatos y sistemas. Informe consolidado EPI-15. Año1998.

Ministerio de Salud y Desarrollo Social. Morbilidad registrada por enfermedades, aparatos y sistemas. Informe consolidado EPI-15. Año1999.

Ministerio de Salud y Desarrollo Social. Morbilidad registrada por enfermedades, aparatos y sistemas. Informe consolidado EPI-15. Año 2000.

Metzger, A. (1970): Gonococcal Arthritis Complicating Gonorrheal Pharyngitis. *Annals of Internal Medicine* 73: 267-269.

Mirás, R.; Cutie, E.; Rodríguez, T.; Gill, R. (1992): Incidencia de la Gonorrea como causa de la Inflamación Pélvica Mínima. Rev. Cubana Obstet Ginecol. 18(2): 126-136.

Moran, J.; Levine, W. (1995): Drugs of Choice for the Treatment of Uncomplicated Gonococcal Infections. CID 20 (Suppl 1): 47 – 64.

Murray, A.; Greenhouse, P.; Nelson, W.; Norman, J.; Jeffries, D.; Anderson, J. (1991): Coincident acquisition of *Neisseria gonorrhoeae* and HIV from fellatio. The Lancet. 338.

Neville, B.; Damm, D.; Allen, C.; Bouquet, J. (1995): Oral and Maxillofacial Pathology. 1era Edición. Editorial W.B. Saunders Company.

Nowicki, S.; Selvarangan, R.; Anderson, G. (1999): Experimental Transmision of *Neisseria gonorrhoeae* from Fetus. Infection and Immunity. 67(9):4974-76.

Osoba, O.; Ogunbanjo (1986): Sífilis, Blenorragia y compañía. Salud Mundial. Noviembre 1986. 5 – 25.

Pedreira, W.; Flichman, J.; Smayeusky, J.; Anzalone, L.; Casco, R.; Beltran, M.; Blanco, J.; Vicentino, W.; Rovegno, A.; Lorenzo, H (1996): Estudio Multicéntrico de Seguridad y eficacia de la Azitromicina en el Tratamiento de la Uretritis Aguda Gonococcica y no Gonococcica. Rev. Obstet. Ginecol. Venez. 56 (Sup) S39- S42.

Pendersen A.; Wiesner, P.; Holmes, K.; Johnson, C.; Turk, M. (1972): Spectinomycin and Penicillim G in the Treatment of Gonorrhea. JAMA 220(2): 205 – 208.

Prescott, Lansing; Harley, Jhon; Kein, Donald. (1999): Microbiología. 4ta. Edición. Mc Graw Hill Interamericana. España. 128 - 29; 419 – 31; 733 – 35; 810.

Punsalag, A.; Sawyer, W. (1973): Role of Pili in the Virulence of *Neisseria gonorrhoeae* . Infection and immunity. 8(2): 265-263.

Queiroz, M.; De Goes, L.; Peregrino, L.; Ottati, S.; Levy, C. (1996): Comportamiento de la susceptibilidad de *Neisseria gonorrhoeae* a la Azitromicina por el E-test. Rev. Obstet. Ginecol. Venez. 56 (Sup) S55-S59.

Regezi, J.; Sciubba, J. (2000): Patología bucal. Correlaciones Clinicopatológicas. 3ra. Edición. México. Editorial Mc.Graw- Hill Interamericana. 39.

Rice, P.; Goldenberg, D. (1981): Clinical Manifestations of Disseminated Caused by *Neisseria gonorrhoeae* Are Linked to Differences in Bactericidal Reactivity of Infecting Strains. *Annals of Internal Medicine*. 95: 175 – 178.

Schmidt, H.; Hjorting-Hansen, E.; Philipsen, H. (1961): Gonococcal Stomatitis. *Acta Dermato-Venerològica*. 41: 324 – 327.

Schwartz, MA; Lafferty, WE; Hughes, JP; Handsfield HH.(1997): Risk factors for urethritis in heterosexual men. The role of fellatio and other sexual practices. *Sex Transm Dis*. 24(8):449 – 455.

Shulman, S; Phair, J; Peterson, L; Warreni, J. (1999): Enfermedades Infecciosas. 5ta Edición. Mc Graw-Hill. Mexico. 35 –632, 570 –72 –73 -, 544, 102, 588.

Shulman, Stanford; Phair, John; Sommers, Herbert (1994): Infectología Clínica. 4ta. Edición. Mc Graw- Hill Interamericana. Mexico. 285 – 290.

Shore, W.; Winkelstein, J. (1971): Nonvenereal transmission of gonococcal infections to children. The Journal of Pediatrics. 79(4): 661 – 662.

Siegel, M. (1996): Sífilis y Gonorrea. Dent Clin North Am 40(2): 359 – 371.

Sionean, DiClemente; Wingood, Crosby; Cobb; Harrington; Hook, Davies.(2001): Socioeconomic status and self-reported gonorrhea among African American female adolescents. Sex Transm Dis.28(4):236 – 239.

Slots, J.; Taubman, M. (1992): Contemporary Oral Microbiology and Immunology. Library of Congress Cataloging-in-publication Data. United States of America. A Mosby imprint of Maosby-Year Book. Inc. 17, 150, 181-182, 493.

Stary, A. (1999): Correct samples for diagnostic test in sexually transmitted diseases: which samples for which test?. FEMS Immunology and Medical Microbiology 24: 455 – 459.

Thahcher, R.; McCraney, W.; Kellogg, D.; Whaley, W.: (1969): Asymptomatic Gonorrhea. JAMA 210(2): 315 – 317.

Tice, A.; Rodriguez, V. (1981): Pharyngeal Gonorrhea. JAMA. 246(23): 2717-2719.

Thompson, DS; French SA. (1999): Comparison of commercial Amies transport systems with in – house Aimes medium for recovery of *Neisseria gonorrhoeae*. J Clin Microbiol. 37(9): 3020 – 3021.

Van, Duynhoven.(1999): The epidemiology of *Neisseria gonorrhoeae* in Europe. Microbes Infec. 1(6):455 – 464.

Vander BijL, P.; Thompson, I.; Squier, C. (1997): Comparative Permeability of Human Vaginal and Bucal Mucosa to Water. Eur J Oral Sci. 105: 571-575.

Valenzuela Montero, Maria Eugenia. (1992): Diagnóstico Bacteriológico de los Aerobios a Nivel Hospitalario. Folleto del Instituto de Salud Pública de Chile.

Walker, Stuard (1999) Microbiología. 1era. Edición. Editorial Mc.Graw- Hill Interamericana. Mexico. Capitulo 6. 141-149.

Washington, A.; Wiesner, P. (1981): The Silent Clap. JAMA. 245(6): 609 – 610.

Wiesner, P.; Goldschneider, I.; Griffiss, M.; Schoolnick, G.; Mc Cutchan, J. (1979): Pharyngeal *Neisseria gonorrhoeae*: coloniser or pathogen? British Medical Journal 2: 1462 – 1463.

Wiesner, P.; Tronca, E.; Bonin, P.; Perdersen, A.; Holmes, K. (1973): Clinical Spectrum Of Pharyngeal Gonococcal Infection. The New England Journal of Medicine. 288(4): 181-185.

Young, H.; Moyes, A. (1993): Comparative Evaluation of AccuProbe Culture Identification Test for *Neisseria gonorrhoeae* and Other Rapid Methods. Journal of Clinical Microbiology. 31(8): 1996 – 1999.

Ureña, José. (1997): Microbiología Oral. 1era Edición. Mc Graw-Hill, Mexico. Capitulo 13. 199 – 200.

Zenni MK; Giardina PC; Harvey, HA; ShaoJ; Ketterer MR; Williams, RD; Apicella, MA.(2000): Macropinocytosis as a mechanism of entry primary human urethral epithelium cells by *Neisseria gonorrhoeae*. Infect Immun. 68(3): 1696- 1699)